

Université de Montréal

Comparaison de la décharge de cellules dans l'aire 5 du cortex pariétal  
postérieur et le cortex moteur primaire dans des tâches motrices

par

**CATHERINE HAMEL-PÂQUET**

Département de physiologie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures

en vue de l'obtention du grade de

Maîtrise (M. Sc.) en Sciences neurologiques

juin, 2004

copyright, Catherine Hamel-Pâquet, 2004



W

4

U58

2004

V. 083

## AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

## NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des Études Supérieures

Ce mémoire intitulé :

**Comparaison de la décharge de cellules dans l'aire 5 du cortex pariétal  
postérieur et le cortex moteur primaire dans des tâches motrices**

présenté par :

**CATHERINE HAMEL-PÂQUET**

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Dr Trevor Drew	président-rapporteur
Dr John Kalaska	directeur de recherche
Dr Julie Messier	membre du jury



## SOMMAIRE

La réalisation de mouvements volontaires nécessite le contrôle de plusieurs paramètres moteurs, qui sont déterminés par des neurones distribués dans plusieurs aires du cortex cérébral. L'étude présentée dans ce mémoire porte sur la représentation des paramètres cinématiques (ex : direction, position, vitesse du déplacement) et dynamiques (ex : direction et patron temporel des forces, activité musculaire) de mouvements du bras dans l'aire 5 du cortex pariétal postérieur et dans le cortex moteur primaire (MI) chez le singe. Des études préalables suggèrent que les neurones de l'aire 5 signalent les paramètres cinématiques et sont impliqués dans l'intégration des informations sensorielles requises pour la planification et le contrôle des mouvements. Le cortex moteur signalerait les paramètres dynamiques et cinématiques et participerait aux transformations sensorimotrices requises pour l'exécution des mouvements. Nous avons voulu vérifier cette hypothèse en enregistrant des neurones dans l'aire 5 et MI pendant que des singes effectuaient deux tâches, soit des mouvements du bras ou des forces isométriques dans différentes directions. Nous avons observé que les neurones de l'aire 5 sont davantage actifs et directionnels dans la tâche de mouvement que dans la tâche isométrique et qu'ils sont très peu influencés par les patrons temporels des forces. Par contre, les neurones de MI sont actifs dans les deux tâches et leur activité varie en fonction de la direction des forces. Ainsi, nos résultats nous permettent de suggérer que l'aire 5 représente les paramètres cinématiques alors que MI représente les paramètres dynamiques et cinématiques.

## SUMMARY

The planning and execution of arm movements require the control of many motor output parameters, that are encoded by different patterns of neuronal activity distributed in many cortical areas. The study presented in this memoire examines the representation of arm movement kinematics (direction, position and velocity of arm displacement) and dynamics (direction and time course of net output forces, muscular activity patterns) in posterior parietal cortex area 5 and primary motor cortex (MI) of macaque monkeys to clarify these roles. A few studies suggest that area 5 is more strongly implicated in the representation of movement kinematics and is involved in the integration of sensory information required for the planning and guidance of movement. MI appears to be more concerned with sensorimotor transformations required for the execution of movement because MI activity is strongly modulated by parameters of both dynamics and kinematics. We have tested that hypothesis by recording cells in area 5 and MI while monkeys performed two tasks (arm movement and isometric force) to move a cursor on a screen from a central target to one of eight peripheral targets. We observed that area 5 cells are more active and directionally tuned in the movement task than in the isometric task and that they are almost insensitive to changes in temporal patterns of forces. In contrast, MI cells are active in both tasks and their activity covaries with the direction of forces in both tasks. These results suggest that area 5 is principally modulated by kinematics while MI is principally modulated by dynamics but also by kinematics.

**Mots clés:**

Singe, mouvement, isométrique, cinématiques, dynamiques, tâche de mouvement d'atteinte, bras, contrôle moteur, forces.

**Keywords :**

Monkey, movement, isometric, kinematics, dynamics, reaching task, arm, motor control, forces.

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier tout particulièrement John Kalaska, un directeur de recherche hors pair qui a ouvert toutes grandes les portes de son laboratoire pour m'offrir un projet exceptionnel. Je te remercie John pour avoir cru en moi dès le début, pour ta confiance et pour m'avoir laissé une grande part d'autonomie dans ce projet. Merci pour tes judicieux conseils, commentaires et critiques sur mes travaux. Merci aussi pour les précieuses minutes que tu m'as consacré tout au long de ma maîtrise, autant lors des enregistrements, des analyses un peu complexes que des nombreuses corrections de l'article et de ce mémoire. Merci enfin de m'avoir permis de découvrir le monde de la recherche et d'y avoir pris goût. Je quitte ce monde pour quelques années car des horizons et défis différents m'appellent, mais je sais déjà qu'il me manquera et que j'y reviendrai.

Je souhaite aussi remercier du fond du cœur tous les membres du laboratoire pour m'avoir accueilli si gentiment et acceptée telle que je suis. Je vous remercie de votre support inconditionnel et de l'amitié que nous avons développée. Merci pour l'aide précieuse, les conversations très enrichissantes et parfois simplement divertissantes. Un merci tout spécial à Lyne Girard pour m'avoir accompagné à chaque nouveau défi. Merci infiniment pour ton aide technique, ton écoute, ton amitié et ta bonne humeur contagieuse. Merci enfin de m'avoir fait découvrir le canot, qui occupe maintenant une place privilégiée dans mes étés! Un très gros merci aussi à Nadine Michaud pour son support

technique, ses conseils et son aide tout au long de ma maîtrise. Merci Nadine d'avoir toujours été là, tu es quelqu'un sur qui on peut compter! Paul Cisek, thank you for all the constructive and helpful conversations we had about science and other very interesting subjects, for your precious help with all the programs I used and for having helped me to improve my English language skills. Enfin, merci Émilie Coallier pour ton aide avec Tomba, ton dynamisme et ta passion de la recherche.

Je désire également remercier une ancienne membre du laboratoire, Lauren Sergio, avec qui j'ai étroitement collaboré ces dernières années pour mener à terme le projet qu'elle avait bien entamé au niveau du cortex moteur. Merci Lauren pour tout le temps que tu as consacré à m'aider à faire fonctionner les différents programmes d'analyse et à répondre à mes incessantes questions. Je te souhaite beaucoup de bonheur avec ta petite famille!

Je désire aussi adresser mes remerciements les plus chaleureux aux membres du jury de ce mémoire, Trevor Drew et Julie Messier. Je vous remercie d'avoir accepté avec empressement de faire partie de ce jury.

Je tiens également à remercier mes amis qui ont enduré mes humeurs et ont cru en moi. Vous avez toujours été à mes côtés et n'avez cessé de m'encourager et de partager mon bonheur ou mon malheur. Vous êtes tous très importants pour moi et je n'aurais pu compléter ces études sans votre présence à mes côtés. Merci spécialement à Catherine Lespérance, Élise

Jobin, Geneviève Caron et Nathalie Gaudette. Vous avez une place toute spéciale dans mon cœur. Vous êtes des amies en or sur qui je peux compter en toutes occasions. Vous êtes des rayons de soleil dans ma vie et l'amitié que vous me portez me touche énormément.

Merci mille fois à ma famille pour tout son amour, la joie de vivre et le support qu'elle m'a apporté. Merci chers parents, Suzanne et Claude, pour m'avoir aidée et encouragée à aller au bout de mes rêves. Merci de croire en moi, de m'aimer autant et d'être de si bons parents. Merci également à mes deux sœurs, Julie et Isabelle, pour votre immense générosité, pour votre si grand amour et pour être les plus merveilleuses sœurs de ce monde. Vous êtes des êtres exceptionnels rayonnant de bonheur. Chère famille, je ne vous dirai jamais assez combien je vous aime!

Finalement, merci à mon tendre époux, Bruno Houle, pour être l'amour de ma vie. Merci Bruno pour tes encouragements constants, ton support inconditionnel, tes nuits d'insomnie à m'entendre parler dans mon sommeil et à me rassurer ainsi que pour toutes les conversations que nous avons eues et qui ont éclairé mes choix. Merci d'être en tout temps à mes côtés et de partager ma vie. Merci pour ton enthousiasme et pour mordre dans la vie avec autant de joie et de bonheur. Je t'aime!

## TABLE DES MATIÈRES

<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>III</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>IV</b>
<b>REMERCIEMENTS.....</b>	<b>VI</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>IX</b>
<b>LISTE DES TABLES .....</b>	<b>XII</b>
<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>XIII</b>
<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS.....</b>	<b>XIV</b>
<b>CHAPITRE I.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>1</b>
<b>Introduction générale.....</b>	<b>1</b>
<b>Hypothèses de l'organisation du contrôle moteur .....</b>	<b>3</b>
<b>Cadres de références utilisés pour la planification et l'exécution de     mouvements.....</b>	<b>6</b>
1. LE CORTEX PARIÉTAL .....	10
2. LE CORTEX MOTEUR PRIMAIRE .....	14
3. LE CORTEX PRÉMOTEUR DORSAL .....	16
<b>Rôles généraux des aires cérébrales dans le contrôle moteur .....</b>	<b>18</b>
<b>Rôles spécifiques du cortex moteur primaire (MI).....</b>	<b>21</b>

<b>Rôles spécifiques du cortex pariétal postérieur (CPP)</b>	<b>28</b>
1. ÉTUDE DES LÉSIONS	32
2. ÉTUDES ANATOMIQUES	37
3. IMAGERIE CÉRÉBRALE	40
4. ÉLECTROPHYSIOLOGIE	42
4.1 <i>Études reliées aux saccades</i>	42
4.2 <i>Études de mouvements d'atteinte sous contrôle visuel dans l'aire</i>	
5	46
5. RÉSUMÉ	48
<b>Résumé et hypothèses de travail</b>	<b>49</b>
 <b>CHAPITRE II</b>	 <b>54</b>
<b>MÉTHODOLOGIE</b>	<b>54</b>
Appareil utilisé pour les tâches	54
Tâches	55
Cueillette des données	56
Analyse des données	58
 <b>CHAPITRE III</b>	 <b>63</b>
<b>Article 1:</b> Parietal area 5 activity is more strongly related to the kinematics than the dynamics of motor output during arm-reaching and isometric-force tasks	63



<b>CHAPITRE IV.....</b>	<b>126</b>
<b>DISCUSSION .....</b>	<b>126</b>
<b>Patrons généraux d'activation des cellules de l'aire 5.....</b>	<b>127</b>
<b>Effet des forces et de l'activité musculaire sur les cellules de l'aire 5 .</b>	<b>128</b>
<b>Activité de la population des cellules de l'aire 5.....</b>	<b>131</b>
<b>Comparaison avec l'activité des cellules de MI .....</b>	<b>134</b>
<b>Implication de MI et de l'aire 5 dans le contrôle moteur.....</b>	<b>140</b>
<b>Limites .....</b>	<b>143</b>
<b>Conclusions et directions futures.....</b>	<b>145</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>150</b>
<b>ANNEXE I .....</b>	<b>XVI</b>
<b>Article 2 : Motor cortex neural correlates of output kinematics and dynamics     during arm-reaching and isometric-force tasks.....</b>	<b>xvi</b>

**LISTE DES TABLES**

**Table I ..... 110**

**Table II ..... 110**

## LISTE DES FIGURES

<b>CHAPITRE I.....</b>	<b>1</b>
<b>Figure 1.....</b>	<b>30</b>
 <b>CHAPITRE III.....</b>	 <b>63</b>
<b>Figure 1.....</b>	<b>115</b>
<b>Figure 2.....</b>	<b>116</b>
<b>Figure 3.....</b>	<b>117</b>
<b>Figure 4.....</b>	<b>118</b>
<b>Figure 5.....</b>	<b>119</b>
<b>Figure 6.....</b>	<b>120</b>
<b>Figure 7.....</b>	<b>121</b>
<b>Figure 8.....</b>	<b>122</b>
<b>Figure 9.....</b>	<b>123</b>
<b>Figure 10.....</b>	<b>124</b>
<b>Figure 11.....</b>	<b>125</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AIP :	aire intrapariétale antérieure
ANOVA :	Analyse de variance
CHT :	époque de maintien dans la cible centrale ( <i>center hold time</i> )
CPP:	cortex pariétal postérieur
CS :	sulcus central
DFT :	époque de génération de la force dynamique ( <i>dynamic-force time</i> )
EMG :	signal électromyographique
fMRI :	imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
Hz :	hertz (cycle/seconde)
IPS :	sulcus intrapariétal
IPS :	sulcus intrapariétal
iso :	tâche isométrique
kg :	kilogramme
KS :	test de Kolmogorov-Smirnov
LIP :	aire intrapariétale latérale
MI:	cortex moteur primaire
MIP :	aire intrapariétale médiale
msec :	milliseconde
MT :	époque du mouvement ( <i>movement time</i> )
mvt :	tâche de mouvement
N :	newtons
PCD :	sulcus post-central

PD :	direction préférée
PMd :	cortex prémoteur dorsal
PMv :	cortex prémoteur ventral
PRR :	aire répondant aux mouvements d'atteinte dans le CPP
RT :	époque du temps de réaction ( <i>reaction time</i> )
SI :	cortex somatosensoriel primaire
THT :	époque de maintien dans la cible périphérique ( <i>target hold time</i> )
TMS :	stimulation magnétique trans-crânienne
VIP :	aire intrapariétale ventrale
$\mu$ A :	microampère

# **CHAPITRE I**

## **INTRODUCTION**

### **Introduction générale**

Dans notre quotidien, nous devons effectuer une multitude de mouvements. Pour les réaliser, nous possédons un système de contrôle des mouvements volontaires qui a pour fonctions l'élaboration de la commande motrice, l'initiation, la formation d'une trajectoire continue ainsi que la compensation pour les forces statiques et inertielles (Bullock et al., 1998). Parmi les mouvements que nous pouvons faire figurent ceux d'atteinte manuelle sous contrôle visuel. Ce type de mouvement a été beaucoup étudié et l'est encore aujourd'hui, entre autres car il est facile à reproduire dans des conditions expérimentales, autant chez l'animal que chez l'humain. Ces études ont fourni une porte d'entrée exceptionnelle pour l'étude de l'organisation du contrôle moteur volontaire. De plus, le contrôle des mouvements du bras sert d'exemple pour élaborer des modèles théoriques sur la planification et l'exécution des mouvements multi articulaires impliquant plusieurs degrés de liberté.

Les mouvements d'atteinte manuelle sous contrôle visuel comportent deux phases, qui se chevauchent. La première consiste en la phase de transport du bras et de la main. La seconde correspond à la phase de préhension d'un objet, où la main s'adapte aux contours spatiaux de la cible (Jeannerod, 1994). Ces

mouvements impliquent que l'information concernant un objet à atteindre soit d'abord perçue grâce à différents signaux somatosensoriels, proprioceptifs, tactiles et visuels. Ces signaux doivent ensuite être intégrés pour permettre la planification et l'exécution de mouvements. Les informations concernant la configuration des membres et de la posture ainsi que celles spécifiant la cible ou le but du mouvement doivent aussi être continuellement renouvelées pour permettre d'accomplir le mouvement (Kalaska et al., 2003).

Le mécanisme précis par lequel un mouvement est généré est encore mal compris. Plusieurs hypothèses qui se complètent ou qui sont en compétition existent actuellement pour répondre à cette question. Pour chacune de ces hypothèses, différents rôles ont été proposés pour les régions du cortex cérébral. Ces rôles et leur implication sont cependant encore grandement débattus. Dans cette introduction, plusieurs hypothèses possibles concernant l'organisation cérébrale du contrôle moteur seront discutées et plusieurs hypothèses concernant les cadres de référence utilisés pour la planification et l'exécution de mouvements seront analysées. Ensuite, les différentes aires du cortex cérébral y seront intégrées et les rôles possibles de plusieurs de ces régions cérébrales seront analysés. Une attention particulière sera accordée au cortex moteur primaire et au cortex pariétal postérieur.

## Hypothèses de l'organisation du contrôle moteur

De l'arrivée de l'afférence sensorielle dans le cortex cérébral à l'exécution du mouvement, plusieurs étapes de traitement de l'information sont nécessaires. En effet, l'information doit d'abord être intégrée pour fournir un signal utilisé dans la réalisation de deux étapes essentielles : la planification du mouvement et son exécution (Kalaska et al., 1998). Lors de la planification, une description spatio-temporelle d'un mouvement désiré est définie. Cette description est convertie en un mouvement réalisable lors de l'exécution (Kalaska et al., 1998). Ensuite, un mécanisme de rétroaction peut être utilisé pour corriger le mouvement en cours (Desmurget et al., 1999; Todorov et Jordan, 2002; Gréa et al., 2002). Ce mécanisme se base sur l'information motrice et sensorielle disponible pour comparer continuellement la position de la main et de la cible.

Deux visions existent actuellement sur la façon dont la planification et l'exécution du mouvement sont réalisées (Fetz, 1993). La première consiste en un mécanisme hiérarchique, sériel, où chaque étape est exécutée, dans un ordre bien établi, par une ou des régions cérébrales distinctes. La seconde vision consiste en une analyse parallèle et distribuée de l'information. Selon ce mécanisme, la planification et l'exécution d'un mouvement ne seraient pas nécessairement deux mécanismes indépendants, mais ils seraient traités par des systèmes neuronaux partiellement indépendants de telle sorte qu'ils pourraient s'influencer mutuellement (Kalaska et al., 1998, Shen et Alexander, 1997a).



Ainsi, différents signaux seraient assemblés progressivement et élaborés localement, dans un processus d'interaction réciproque, grâce à des connections cortico-corticales intrinsèques (Battaglia-Mayer et al., 1998). Aucune étape de l'analyse impliquée dans les mouvements d'atteinte ne serait alors attribuable qu'à une seule aire (Caminiti et al., 1999). Ces deux visions de l'organisation du contrôle moteur pourraient également coexister (Fetz, 1993; Lacquaniti et Caminiti, 1998; Messier et Kalaska, 1999; Fu et al., 1995). Ainsi, la planification et l'exécution d'un mouvement pourraient être générées dynamiquement en temps réel avant et durant le déroulement de l'action motrice, mais la nature de l'activité cellulaire pourrait progresser de façon sérielle (Kalaska et al., 1998; Messier et Kalaska, 1999, Fu et al., 1995). Au début, elle serait reliée à des aspects visuospatiaux du signal et elle progresserait jusqu'à représenter des détails de la commande motrice choisie dans un processus de transformations sensorimotrices. Ce processus pourrait nécessiter des étapes intermédiaires d'intégration multi sensorielle et de transformations de coordonnées (Andersen et Buneo, 2002).

De plus, lors de la spécification du mouvement, les paramètres *dynamiques* (forces, patrons musculaires) et *cinématiques* (direction et vitesse, posture du bras) du mouvement doivent être établis (Kalaska et al., 1992). La majorité des modèles élaborés assument que les paramètres cinématiques doivent être planifiées avant les paramètres dynamiques. La représentation de chacun de ces niveaux de planification peut être distribuée entre différentes régions cérébrales ou peut coexister dans une région du système moteur (Kalaska et

al., 1992). L'organisation logique de la planification du mouvement peut ainsi être sérielle, tout en étant mise en oeuvre dans le cortex par des mécanismes impliquant une analyse parallèle, distribuée, de l'information à travers plusieurs composantes du système moteur (Kalaska et al., 1992; Kalaska and Crammond, 1992; Kalaska et al., 1997).

Différents mécanismes sont impliqués pour contrôler ces étapes du contrôle moteur. Ceux-ci visent à corriger un mouvement en cours d'exécution. Sur cet aspect, deux hypothèses existent actuellement (Kalaska et al., 2003). La première consiste en une boucle de rétroaction où l'état actuel du système est continuellement comparé au but désiré. Des ajustements sont apportés, en temps réel, pour générer et corriger la commande motrice en exécution (Kalaska et al., 2003; Desmurget et al., 1999). Ce mécanisme permet ainsi une planification minimale et compense pour toute perturbation survenue. Cependant, il peut rendre le système instable si les délais sont trop longs. Une autre hypothèse a donc été formulée pour palier à cette faiblesse. Il s'agit d'une boucle ouverte où la commande motrice est planifiée et exécutée sans l'apport d'information rétroactive. Ce mécanisme doit être rigide et précisément prédéterminé pour être efficace, ce qui est plus exigeant au système mais aussi plus stable (Kalaska et al., 2003). Pour avoir un système le plus stable, flexible et fiable possible, il est possible de combiner ces deux hypothèses. En effet, l'organisation de base du système pourrait consister en un circuit de rétroaction dans lequel le mécanisme de boucle ouverte jouerait un rôle de support. Ainsi,

ce système aurait l'avantage d'être plus stable tout en permettant des corrections en temps réel de la commande motrice en exécution (Kalaska et al., 2003). Par exemple, Messier et Kalaska (1999) ont effectué une étude de pointage et ils ont découvert que le point final de la trajectoire n'était pas complètement prédéterminé par les cinématiques initiales, mais qu'il y avait des ajustements effectués durant le mouvement. Ceci suggère que le contrôle visuomoteur est un processus continu où la planification et l'exécution du mouvement ne sont pas complètement indépendantes ni strictement sérielles.

Ces étapes de l'organisation du contrôle moteur se déroulent dans différentes aires du cortex cérébral, notamment dans le cortex prémoteur, dans le cortex pariétal postérieur et dans le cortex moteur primaire. L'étude des cadres de référence utilisés par chacune de ces aires a permis de mieux définir leur implication dans l'organisation du contrôle moteur.

### **Cadres de références utilisés pour la planification et l'exécution de mouvements**

Un élément clé de la compréhension de l'organisation du contrôle moteur consiste à déterminer quels cadres de référence sont utilisés et à quels moments (Ajemian et al., 2001, Kalaska et al., 2003). Des études neuropsychologiques et neurophysiologiques indiquent les cadres de références

multiples seraient utilisés pour guider le comportement (Colby et Goldberg, 1999; Andersen et Buneo, 2002, 2003). En effet, l'information sensorielle accède au cerveau sous différents cadres de référence sensoriels (Andersen et Buneo, 2002, 2003). Ainsi, la vision, l'audition, les afférences somatosensorielles et les sensations vestibulaires pour former une représentation spatiale commune. Cette représentation spatiale servirait ensuite à générer des cadres de référence multiples utilisés par les structures motrices pour générer les mouvements (Andersen et al., 1997). Plusieurs types de cadres de références peuvent être générés dans le cortex, dont ceux centrés sur le corps ou sur une région précise de celui-ci tels que l'épaule, les yeux, la tête, la main et les articulations ainsi que ceux centrés sur l'espace extra personnel immédiat ou sur la cible (Burnod et al., 1999; Lacquaniti et Caminiti, 1998; Kalaska et al., 1997).

Les cadres de référence comprennent des systèmes de coordonnées qui peuvent être vectoriels, topographiques ou encore cartésiens (Soechting et Flanders, 1992). Les informations sont définies à l'intérieur de ces cadres et systèmes et peuvent être transformées d'un cadre de référence à un autre, comme d'un cadre centré sur les yeux à un cadre centré sur le corps. Elles peuvent aussi être transformées d'un système de coordonnées à un autre dans un même cadre de référence, comme par exemple d'un système de coordonnées cartésien à un système vectoriel alors que le cadre de référence peut demeurer centré sur les yeux (Soechting et Flanders, 1992). Définir ces cadres de référence et ces systèmes de coordonnées permet de comprendre

les transformations sensorimotrices qui se déroulent dans les différentes régions cérébrales et de comprendre comment s'organise le mouvement. Pour établir les cadres de référence et les systèmes de coordonnées, la représentation des paramètres cinématiques et des paramètres dynamiques du mouvement dans les différentes aires cérébrales doivent être déterminées. Ces paramètres du mouvement sont également subdivisés de façon *extrinsèque* et *intrinsèque*. Les paramètres *extrinsèques* représentent tout ce qui est externe au corps comme la trajectoire de la main, la vitesse et la direction du mouvement et la direction spatiale de la force appliquée à la main. Les paramètres *intrinsèques* concernent ce qui se rapporte au corps, donc la position des membres du corps les uns par rapport aux autres, les forces appliquées à travers des articulations et les patrons d'activité musculaire. De nombreuses études ont été réalisées pour définir ces éléments, mais leurs conclusions ne sont pas toutes les mêmes. Ceci s'explique en partie par le fait que les régions cérébrales étudiées diffèrent partiellement entre les études.

Plusieurs hypothèses suggèrent que les mouvements soient d'abord planifiés et représentés sous la forme des *cinématiques extrinsèques*, qui sont la position de la cible, la direction du mouvement et la trajectoire à effectuer (Morasso, 1981; Abend et al., 1982; Soechting and Flanders, 1989 a,b; Krakauer et al., 2000; Bhat and Sanes, 1998; Riehle et Requin, 1989). Ensuite, pour être exécutées, ces cinématiques extrinsèques devraient être converties en *cinématiques intrinsèques* (angles aux articulations et position de chaque

membre par rapport aux autres) puis en *dynamiques intrinsèques* (forces et moments de force aux articulations).

Pour mieux comprendre l'organisation du contrôle moteur, il importe donc de déterminer où sont représentés ces différents paramètres dans le cortex cérébral et quels cadres de référence et systèmes de coordonnées sont utilisés.

Dans un premier temps, il est intéressant d'étudier quelles transformations ont lieu et comment est représentée l'information de façon générale avant d'aller observer ce qui se passe au niveau cérébral. Ainsi, des études psychophysiques chez l'humain ont démontré que dans une tâche de pointage vers des cibles visuelles, la commande centrale pour ces mouvements était tout d'abord formulée en termes de trajectoire de la main dans l'espace (Morasso, 1981; Abend et al., 1982; Soechting et Flanders, 1989 a, b; Gordon et al., 1994 a, b). Les trajectoires seraient initialement planifiées en fonction de la localisation de la main dans l'espace, dans un système extrinsèque de coordonnées. Ensuite, cette représentation serait transformée en termes d'angles aux articulations et moments de forces (intrinsèque) requis. Pour certains chercheurs (Soechting et Flanders, 1989 b; MacIntyre et al., 2000), le système extrinsèque de coordonnées modulant la position du bras serait tout d'abord déterminé dans un cadre de référence centré sur les yeux puis il serait transformé dans un cadre centré sur le corps. D'autres chercheurs (Morasso, 1981; Abend et al., 1982, Gordon et al., 1994 a,b) suggèrent plutôt que les mouvements d'atteinte soient planifiés dans un cadre centré sur la main. Enfin,

un autre groupe (Burnod et al., 1992) propose que la trajectoire désirée du bras soit d'abord représentée en termes de coordonnées spatiales extrinsèques dans un cadre centré sur le corps. Une série de transformations aurait ensuite lieu pour convertir l'information sensorielle de la trajectoire désirée en information motrice, en termes de coordonnées intrinsèques centrées sur le bras. Dans toutes ces hypothèses, des transformations entre différents cadres de référence sont nécessaires.

Une autre façon plus directe d'étudier la représentation des informations liées au mouvement est d'observer l'activité cellulaire de différentes régions cérébrales et d'identifier à quels paramètres du mouvement cette activité est liée. Ceci permettra ensuite de déterminer comment s'organisent les différentes transformations nécessaires à l'organisation du mouvement et quelles structures cérébrales sont impliquées.

## 1. LE CORTEX PARIÉTAL

Plusieurs études suggèrent que le cortex pariétal postérieur pourrait jouer un rôle central dans l'intégration des informations sensorielles (Battaglia-Mayer et al., 2000, 2001; Ferraina et al., 2001; Caminiti et al., 1998; Marconi et al., 2001; Colby et Goldberg, 1999; Andersen et Buneo, 2002, 2003) et dans la planification initiale des mouvements (Graziano et Gross, 1998; Batista et al., 1999; Battaglia-Mayer et Caminiti, 2002; Andersen et al., 1997; Andersen et Buneo, 2002, 2003; Burnod et al., 1992; Kalaska et Crammond, 1995; Kalaska

et al, 1997). De plus, quelques études ont démontré que l'aire 5 du CPP est davantage influencée par les paramètres cinématiques que par les paramètres dynamiques du mouvement (Kalaska et Hyde, 1985; Kalaska et al., 1990, 1992; Lacquaniti et al., 1995; Battaglia-Mayer et al., 2000, 2001; Ferraina et al., 2001; Caminiti et al., 1998), soutenant un rôle dans les étapes initiales de la planification des mouvements. En ce qui concerne les paramètres extrinsèques et intrinsèques, des études ont montré que l'aire 5 du CPP est influencée par des paramètres intrinsèques (Scott et al., 1997; Battaglia-Mayer et al., 2001) et extrinsèques du mouvement (Lacquaniti et al., 1995). En effet, Scott et al. (1997) ont démontré qu'en changeant la posture du bras (paramètre intrinsèque) lors de mouvements d'atteinte sous contrôle visuel sans changer la trajectoire spatiale (paramètre extrinsèque), la décharge des cellules de l'aire 5 change en fonction de la posture du bras. Lacquaniti et al. (1995) ont par ailleurs démontré que les cellules de l'aire 5 sont modulées par la position finale de la main dans l'espace (paramètre extrinsèque) et que des populations distinctes de neurones sont influencées par un des trois axes codant cette position, soit la hauteur, l'azimuth et la profondeur. Ils n'ont cependant pas dissocié la position finale de la main de la posture stéréotypée du bras associée avec chaque position, comme l'ont fait Scott et al. (1997).

Les cadres de référence et systèmes de coordonnées utilisés par le CPP dans ces différentes étapes ne sont pas encore clairement établis et le débat est encore ouvert. Néanmoins, plusieurs études ont été effectuées sur ce sujet et



ont permis d'élaborer plusieurs hypothèses. Trois hypothèses principales sont actuellement débattues.

Selon la première hypothèse, les informations seraient représentées dans un cadre de référence centré sur le corps (Lacquaniti et al., 1995; Andersen et al., 1997; Kalaska et al., 1997). En effet, Lacquaniti et al. (1995) ont testé des modèles de régression et ils les ont comparés à la décharge des cellules du CPP lors de mouvements d'atteinte en trois dimensions. Ils ont observé que le modèle qui reflète le mieux l'activité de ces cellules correspond à celui qui exprime le mouvement dans un cadre de référence centré sur le corps, sans pouvoir dire, toutefois, si le système de coordonnées est extrinsèque ou intrinsèque.

Une deuxième hypothèse suggère qu'au moins une partie de l'activité dans le CPP soit représentée dans un cadre de référence centré sur les yeux (Batista et al., 1999; Andersen et Buneo, 2002, 2003). Batista et al. (1999) ont fait des enregistrements cellulaires dans l'aire PRR (*parietal reach-region*) du CPP. Cette aire est reconnue pour être impliquée dans les mouvements d'atteinte manuelle. Dans la tâche utilisée, les singes devaient faire soit des mouvements d'atteinte vers une cible avec des positions initiales de la main différentes, soit des mouvements d'atteinte vers des cibles différentes avec des positions initiales identiques de la main. Cette tâche permettait d'observer les effets de la manipulation de la position de la cible dans un cadre de référence centré soit sur les yeux ou soit sur le membre. Les résultats ont permis aux chercheurs de

proposer que la position de la cible soit mieux représentée dans un cadre centré sur les yeux que sur le bras. Dans une autre étude, Buneo et al., (2002) ont observé que l'activité de cellules de l'aire 5, situées un peu plus latéralement que PRR, ne pouvait pas être expliquée uniquement en terme de cadre de référence centré sur le regard mais ils ont plutôt proposé que le mouvement potentiel soit représenté comme une différence vectorielle entre l'estimation de la position de la main et la position de la cible. Ce vecteur serait représenté en coordonnées centrées sur l'œil. Ceci pourrait représenter la première étape de la transformation des informations d'un cadre centré sur les yeux à un cadre centré sur le bras.

Ces deux hypothèses mènent à la troisième hypothèse où les neurones du CPP pourraient générer des représentations multiples dans différents cadres de référence plutôt que dans un seul (Rushworth et al., 1997a, b; Kalaska et al., 1997; Kalaska et al., 2003; Mascaró et al., 2003; Pouget et Sejnowski, 1997). Les études de Rushworth et al. (1997a,b) suggèrent que deux divisions du CPP organisent les mouvements, dans des cadres de références distincts. Le circuit reliant les aires 7a/7ab/LIP serait essentiel pour les transformations visuomotrices et serait effectivement centré sur les yeux. Par contre, le circuit reliant les aires 5/7b/MIP serait impliqué dans l'intégration des informations proprioceptives dans la copie du signal efférent et serait centré sur l'épaule. Selon un autre point de vue, les neurones individuels pourraient faire partie de plusieurs circuits neuronaux différents qui génèrent différentes représentations spatiales (Boussaoud et Bremmer, 1999). Ainsi, ces neurones ne formeraient

pas de système de coordonnées unique mais se situeraient à un niveau intermédiaire permettant de transformer les informations dans des cadres de référence centrés sur les yeux et la tête en cadres de référence centrés sur les yeux, la tête, le corps et le monde (Andersen et al., 1997; Andersen et Buneo, 2002). Pour ce faire, le CPP pourrait utiliser un cadre de référence commun pour la planification des mouvements (Andersen et al., 1997; Andersen et Buneo, 2002, 2003). Cette hypothèse supporte un rôle important du le CPP dans les étapes intermédiaires des transformations sensorimotrices (Andersen et Buneo, 2003).

## 2. LE CORTEX MOTEUR PRIMAIRE

Une autre aire cérébrale impliquée dans le contrôle moteur est le cortex moteur primaire (MI). Un rôle potentiel pour cette aire consiste en l'organisation des patrons musculaires nécessaires à l'exécution des mouvements (Riehle et Requin, 1989; Kalaska et al., 1992; Li et al., 2001). Plusieurs études ont en effet démontré que MI est modulé par les paramètres dynamiques du mouvement, qui sont des paramètres qui permettent de déterminer les patrons musculaires (Evarts, 1968, 1969; Hepp-Reymond et al., 1978; Cheney et Fetz, 1980; Lemon et al., 1986; Li et al., 2001). Plusieurs autres études ont cependant démontré que MI peut aussi être influencé par les cinématiques du mouvement (Schwartz et al., 1988; Schwartz, 1992, Georgopoulos et al., 1982; Kalaska et al., 1989, 1998; Ajemian et al., 2001), suggérant un rôle dans les transformations sensorimotrices et dans la planification des mouvements. Ainsi,

il n'est pas encore clair si MI module le comportement moteur dans un système de coordonnées reflétant les paramètres dynamiques ou les paramètres cinématiques.

En ce qui concerne la représentation extrinsèque ou intrinsèque de ces paramètres, une hypothèse actuelle veut que MI soit modulé par les paramètres intrinsèques (Caminiti et al., 1990, 1991; Kalaska et al., 1989; Scott et Kalaska, 1995, 1997) et extrinsèques (Caminiti et al., 1990, 1991; Georgopoulos et al., 1983, 1988; Kalaska et al., 1989; Schwartz et al., 1988; Sergio et Kalaska, 2003). Par exemple, dans une tâche dissociant les deux types de paramètres, Scott et Kalaska (1995, 1997) ont observé que MI est influencé par la géométrie du bras, les changements d'angle et les moments de force aux articulations ainsi que les patrons musculaires, des paramètres intrinsèques. Caminiti et al. (1990) ont également observé que les cellules de MI sont influencées par la posture du bras dans l'espace (intrinsèque), en plus d'être modulées par la direction du mouvement (extrinsèque). Sergio et Kalaska (2003) ont aussi démontré que les cellules de MI peuvent être influencées par le niveau et la direction de la force. Même si la force appliquée sur le manipulandum demeure constante, elle n'est pas générée de la même façon par les muscles dans chaque posture. Les cellules sont sensibles à ces changements. Ainsi, cette étude suggère que MI peut être impliqué dans les transformations entre les paramètres extrinsèques et intrinsèques des dynamiques. De plus, Kakei et al. (1999) ont démontré que l'activité des cellules de MI montre des changements reliés à la direction du mouvement du poignet dans l'espace et que ces

changements sont indépendants de l'activité musculaire. Ainsi, selon ces chercheurs, MI pourrait être impliquées dans les transformations entre les paramètres extrinsèques et intrinsèques des cinématiques. Ces observations, avec d'autres, ont permis à plusieurs chercheurs de suggérer que MI pourrait contribuer à transformer les informations en coordonnées extrinsèques en coordonnées intrinsèques (Caminiti et al., 1990; Johnson et al., 2001; Sergio et Kalaska, 2003). Ces paramètres pourraient donc être couplés (Scott et Kalaska, 1997).

Les cadres de référence utilisés dans MI pour représenter ces paramètres pourraient être centrés sur le corps (Burnod et al., 1999) ou sur le membre (Caminiti et al., 1990; Scott et Kalaska, 1995, 1997). Cependant, il y a encore de la controverse sur ce sujet et d'autres études seront nécessaires pour l'élucider.

### 3. LE CORTEX PRÉMOTEUR DORSAL

Le cortex prémoteur dorsal (PMd) pourrait jouer un rôle intermédiaire entre le CPP et MI. Il pourrait ainsi être impliqué dans la préparation des mouvements et dans les transformations sensorimotrices (Riehle et Requin, 1989; Kalaska et al., 1997). PMd serait, par exemple, moins influencé par la géométrie du bras que MI (Crammond et Kalaska, 1996; Riehle et al., 1994; Scott et al., 1997), mais serait modulé par la direction du mouvement (Caminiti et al., 1991; Crammond et Kalaska, 2000; Fu et al., 1993, 1995; Messier et Kalaska, 2000).

L'activité de PMd serait également indépendante du bras utilisé (Cisek et al., 2003). De plus, dans une tâche où le singe devait atteindre une cible avec l'image de son bras montrée à l'écran, sans voir son vrai bras, Ochiai et al. (2002) ont observé que l'activité des cellules du PMd reflète l'image du bras plutôt que le mouvement réel du bras. PMd serait ainsi davantage influencé par les paramètres extrinsèques que par les paramètres intrinsèques du mouvement (Scott et al., 1997; Caminiti et al., 1991). Ainsi, la décharge des cellules de PMd et de MI pourrait refléter les deux types de paramètres, mais à des niveaux différents (Scott et al., 1997) et ces deux aires cérébrales pourraient utiliser des systèmes de coordonnées communs pour moduler la direction du mouvement (Caminiti et al., 1991). Enfin, Shen et Alexander (1997 a, b) ont observé que l'activité de PMd est reliée à différents paramètres du mouvement à différents moments de l'essai. Ceci a permis à ces chercheurs de suggérer que PMd soit impliqué dans les transformations sensorimotrices.

Ainsi, même si des études sont encore nécessaires, Burnod et al. (1992) proposent que MI, PMd et CPP reçoivent des signaux dans les coordonnées intrinsèques et extrinsèques et qu'ils puissent les transformer de façon parallèle. Ces trois régions cérébrales auraient alors des rôles complémentaires dans la transformation des signaux sensoriels et moteurs (Burnod et al., 1992; Caminiti et al., 1999). Quant aux cadres de référence et systèmes de coordonnées utilisés dans ces transformations, plusieurs hypothèses existent actuellement.

## **Rôles généraux des aires cérébrales dans le contrôle moteur**

Plusieurs aires sont ainsi impliquées à des niveaux divers dans le contrôle moteur volontaire et font ainsi parties d'un réseau distribué. Dans la majorité des aires, l'activité neuronale est influencée d'une certaine façon par différents facteurs, soient la position de la cible dans l'espace, la posture statique du bras au début et à la fin du mouvement, la position de l'œil, le mouvement, la préparation et l'exécution du mouvement (Battaglia-Mayer et al., 1998).

Toutes ces informations sont traitées dans le cortex par différentes voies. À titre d'exemple, analysons le chemin qu'empruntent les afférences sensorielles visuelles, qui sont importantes dans le contrôle des mouvements volontaires du bras sous contrôle visuel. Les afférences sensorielles visuelles voyagent de la rétine au thalamus, puis au cortex visuel. Elles sont analysées dans le cortex par plusieurs voies visuelles qui utilisent différentes régions du cortex. Les deux voies cortico-corticales majeures qui projettent à partir du cortex visuel sont les voies dorsale et ventrale (Ungerleider et Mishkin, 1982). La voie ventrale se dirige vers le lobe temporal inférieur et a d'abord été reconnue pour être importante dans la reconnaissance des objets. La voie dorsale accède au cortex pariétal postérieur et a d'abord été reconnue pour être impliquée dans la vision spatiale, permettant la localisation des objets (Ungerleider et Mishkin, 1982). Ces deux voies étaient à l'origine considérées comme étant indépendantes l'une de l'autre et impliquées dans des processus sensoriels

uniquement visuels. Ainsi, chaque voie serait responsable d'un des deux types d'attributs de l'objet, soit structuraux ou spatiaux.

Les études de Goodale et Milner (1992) ont permis de définir différemment les rôles de ces deux voies. En effet, ces chercheurs se sont demandés comment les afférences visuelles étaient transformées en actions motrices et ils ont observé ce que la stimulation de chacune de ces deux voies générerait comme efférence. Ainsi, ils ont proposé que les voies dorsale et ventrale soient toutes deux impliquées dans la transformation visuomotrice des afférences visuelles, qui serait indirecte pour la voie ventrale et directe pour la voie dorsale. De plus, chacune de ces deux voies analyserait des informations concernant les attributs spatiaux et structuraux d'objets, les utilisant toutefois dans des buts différents. Ainsi, la voie ventrale jouerait un rôle majeur dans la représentation du monde et des objets s'y trouvant alors que la voie dorsale serait responsable du contrôle visuel des actions dirigées vers ces objets (Goodale, 1998, 2000).

Rizzolatti et Matelli (2003) ont montré que la voie dorsale pouvait être de nouveau divisée en deux, soit les voies dorso-dorsale et ventro-dorsale. La voie dorso-dorsale aurait les mêmes caractéristiques que celles proposées par Goodale et Milner (1992) et serait impliquée dans le contrôle de l'action. La voie ventro-ventrale jouerait, quant à elle, un rôle dans la perception de l'espace et de l'action en plus d'être impliquée dans l'organisation de l'action. Selon ces chercheurs, la voie dorsale modulerait donc à la fois la perception et l'action.



Bref, ces voies traitent et intègrent l'information pour permettre l'élaboration d'un signal efférent qui se traduira par une action motrice. Dans la présente étude, où nous étudions l'organisation cérébrale des mouvements d'atteinte sous contrôle visuel, c'est la voie dorsale qui nous intéresse. Dans cette voie figurent le cortex pariétal postérieur, le cortex prémoteur et le cortex moteur primaire.

Le cortex pariétal postérieur pourrait jouer un rôle dans l'intégration des informations sensorielles (Colby et Goldberg, 1999), dans la planification des mouvements (Andersen et al., 1997) ainsi que dans leur contrôle en temps réel (Desmurget et al., 1999). Le cortex prémoteur est divisé en différentes régions, dont les parties ventrale et dorsale, qui seraient impliquées dans l'organisation de l'action (Rizzolatti et Matelli, 2003). Le cortex prémoteur ventral est relié au lobule pariétal inférieur et serait spécialisé dans la perception de l'espace et la compréhension de l'action nécessaire à l'exécution et à l'organisation de mouvements guidés visuellement (Rizzolatti et Matelli, 2003; Fetz, 1993). Le cortex prémoteur dorsal, quant à lui, serait relié au lobule pariétal supérieur et pourrait contribuer à guider en temps réel le mouvement dirigé vers des objets dans l'espace extra personnel immédiat (Rizzolatti et Matelli, 2003). Plus spécifiquement, il jouerait un rôle dans la génération de la représentation de la position spatiale des objectifs et des associations stimulus-réponse requises pour choisir la réponse motrice appropriée en fonction du contexte (Kalaska et al., 1997). Finalement, le cortex moteur primaire (MI) serait surtout impliqué dans l'organisation de l'activité musculaire nécessaire à l'exécution de la commande motrice choisie ainsi que dans l'apprentissage moteur (Kalaska et

al., 1992; Li et al., 2001). Il pourrait également jouer un rôle dans le processus de la transformation sensorimotrice requise pour mener à l'exécution du mouvement (Kalaska et al., 1997). Ces rôles sont cependant encore controversés et grandement débattus. Ces trois régions du cortex constituent des aires importantes du système de contrôle moteur volontaire. Le cortex moteur primaire et le cortex pariétal ont, dans le cadre de ce mémoire, retenu une attention particulière. Leurs rôles spécifiques et les débats sur la nature de leur implication dans le contrôle moteur seront ainsi discutés.

### **Rôles spécifiques du cortex moteur primaire (MI)**

Une hypothèse actuelle veut que le rôle principal de MI se situe au niveau de l'organisation musculaire nécessaire à l'exécution d'un mouvement. De nombreuses études électrophysiologiques ont été effectuées pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette hypothèse. Cette technique ne permet pas d'avoir une vision globale d'une région particulière, mais elle permet d'y distinguer plusieurs types de neurones et d'analyser leur décharge dans différentes situations. Cette technique permet ainsi de savoir plus précisément ce qui affecte un neurone donné. Plusieurs des études effectuées suggèrent que MI ne module que les paramètres dynamiques du mouvement, c'est-à-dire les patrons d'activité musculaire et les forces (Evarts, 1968, 1969; Hepp-Reymond et al., 1978; Cheney et Fetz, 1980, Lemon et al. 1986; Thach, 1978; Taira et al., 1996). D'autres, cependant, affirment que les paramètres cinématiques, c'est-à-dire la posture du membre, l'amplitude et la direction du

mouvement, peuvent être également représentés dans MI (Schwartz, 1992; Georgopoulos et al., 1982; Kalaska et al., 1989; Kalaska et al., 1998; Ajemian et al., 2001; Li et al., 2001). MI pourrait ainsi jouer un rôle plus large, dans le contrôle moteur, que l'unique organisation des patrons musculaires et pourrait être impliqué, par exemple, dans le processus de la transformation sensorimotrice nécessaire au contrôle de mouvements d'atteinte manuelle sous contrôle visuel (Shen et Alexander, 1997a). Ces deux hypothèses divergentes seront donc discutées.

Tout d'abord, plusieurs chercheurs adhèrent à la première hypothèse, où le rôle de MI serait principalement de déterminer les patrons d'activité musculaire et de force (dynamiques) (Evarts, 1968, 1969; Hepp-Reymond et al., 1978; Thach, 1978; Cheney et Fetz, 1980; Lemon et al., 1986; Georgopoulos et al., 1992; Taira et al., 1996). Evarts (1968, 1969) a démontré que la décharge des neurones individuels de MI est reliée à l'amplitude et à la fréquence de changement de la force plutôt qu'au déplacement des articulations, dans une tâche avec mouvement de même que dans une tâche isométrique. Dans cette dernière tâche, où des forces sont appliquées sur une manette immobile, il a remarqué que l'activité varie en relation avec la contraction musculaire et la quantité de force exercée (Evarts, 1969; Evarts, 1975). Des études subséquentes confirment ces résultats (Cheney et Fetz, 1980; Hepp-Reymond et al., 1978, 1999; Lemon et al., 1986).

En effet, le groupe de recherche de Lemon a effectué une série d'études dans lesquelles il a démontré que la décharge de cellules cortico-motoneuronales enregistrées dans MI varie en fonction de l'activité musculaire de muscles spécifiques (Lemon et al., 1986; Maier et al., 1993; Bennett et Lemon, 1994). Ces neurones font partie de la voie corticospinale. Les axones de ces neurones se terminent soit directement sur des motoneurones et sont alors appelés cellules cortico-motoneuronales, comme dans le cas présent et comme l'ont démontré Fetz et Cheney (1980) avec la technique du « spike-triggered averaging », ou ils se terminent indirectement sur des interneurones qui iront ensuite agir sur les muscles pour exécuter la commande motrice. Dans le premier cas, chaque axone pourrait affecter sélectivement des motoneurones spécifiques et pourrait coactiver plusieurs muscles (Fetz et Cheney, 1980; Cheney et Fetz, 1985; Cheney et al., 1985; Lemon et al., 1986; Buys et al., 1986; Maier et al., 1993). De plus, les cellules cortico-motoneuronales voisines pourraient interagir entre elles et activer des ensembles de muscles similaires (Cheney et Fetz, 1985; Cheney et al., 1985). Ces connections permettraient de coordonner des groupes de muscles impliqués dans des mouvements complexes comme la marche ou les mouvements d'atteinte manuelle et permettraient également d'effectuer des mouvements de précision (Cheney et Fetz, 1985; Buys et al., 1986; Bennett et Lemon, 1996).

Cheney et Fetz (1980) ont identifié quatre patrons de décharge différents des cellules cortico-motoneuronales dans le cortex moteur : toniques, phasique, phasique-tonique et celles avec une fréquence de décharge augmentant

graduellement. Ils ont remarqué que les cellules toniques répondent à la phase statique du mouvement alors que les cellules phasiques répondent à la phase dynamique. Ils concluent de leurs observations que les cellules de MI contribueraient à générer la force active du mouvement et que ce serait la trajectoire du moment de force plutôt que le déplacement ou la vitesse du membre qui serait le principal déterminant de leur activité. Georgopoulos et al. (1992) ont élaboré une tâche qui permettait de dissocier la force exercée par le singe, la force nette ainsi que le changement de force. Ils ont observé que l'activité des cellules de MI est directionnelle et qu'elle pourrait ainsi varier en fonction de la direction de la force nette, de la direction du changement de force ou encore de la direction du signal visuel. Cependant, l'activité des cellules ne semble pas reliée à la direction de la force exercée par le singe. De plus, les travaux de Taira et al. (1996) lors desquels une force statique tridimensionnelle était exercée dans une tâche isométrique soulignent que la décharge des neurones de MI est reliée à la direction de la force statique, qui peut être contrôlée indépendamment de son amplitude. Il ne semble cependant pas y avoir une relation unitaire entre les neurones corticaux et l'activation des motoneurones (Taira et al., 1996; Graziano et al., 2002). Hepp-Reymond et ses collègues (1999) ont aussi montré l'influence de la force sur l'activité de MI. Cependant, le contexte dans lequel se déroulait l'expérience influence la décharge des neurones. Le champ de force et la structure de la séquence des stimuli seraient deux éléments qui permettraient de définir le contexte et qui influenceraient, en temps réel, l'activité des neurones de MI. Ainsi, selon plusieurs études, les paramètres dynamiques du mouvement influenceraient

majoritairement les cellules de MI, suggérant que cette aire agit surtout au niveau de l'organisation des patrons musculaires, même si d'autres facteurs tels que le contexte pourraient moduler la décharge de ces cellules.

Cette hypothèse ne fait cependant pas l'unanimité et d'autres chercheurs proposent qu'en plus d'un rôle dans l'organisation des patrons musculaires, MI pourrait être influencé de façon non négligeable par les paramètres cinématiques du mouvement (Georgopoulos et al., 1982, Schwartz et al., 1988; Schwartz, 1992; Moran et Schwartz, 1999; Reina et al., 2001; Caminiti et al., 1990, 1991; Zhang et al., 1997). Il pourrait aussi être impliqué dans des opérations cérébrales de plus haut niveau, c'est-à-dire dans les transformations sensorimotrices préalables à l'organisation des patrons musculaires (Shen et Alexander, 1997a).

Dans une étude sur l'effet des forces externes sur la décharge des cellules, Kalaska et ses collègues (1989) ont observé qu'en plus d'être influencées par la direction des forces externes appliquées à la main, les cellules de MI varient leur décharge en fonction de la direction du mouvement. De plus, la décharge directionnelle des cellules observée lors des mouvements uni manuels est préservée lors de mouvements bi manuels (Steinberg et al., 2002). Schwartz et al. (1988) et Caminiti et al. (1990, 1991) confirment que les cellules sont influencées par la direction du mouvement et ce, même dans une tâche tridimensionnelle. Schwartz (1992) a également élaboré une tâche où un singe effectue des dessins sur un écran et il a observé que des paramètres

cinématiques du mouvement (direction et vitesse) reliés à la trajectoire du bras sont représentés dans les patrons de décharge des cellules de MI. La vitesse du mouvement comme étant un paramètre modulant l'activité des cellules de MI a été confirmée autant dans une tâche d'atteinte en deux qu'en trois dimensions (Moran et Schwartz, 1999; Reina et al., 2001).

Dans ces deux études, il a été observé que la vitesse et la direction du mouvement sont représentées à la fois dans l'activité corticale et dans l'activité musculaire, mais pas de la même façon. Ceci a permis de suggérer que l'activité musculaire ne soit pas reliée simplement au patron de décharge des neurones simples (Moran et Schwartz, 1999).

En plus de la direction du mouvement, un autre paramètre cinématique du mouvement consiste en la posture du bras dans l'espace (Georgopoulos et al., 1984). Sergio et Kalaska (1997, 2003) ont conçu une tâche isométrique dans laquelle il est possible de varier la position de la main dans l'espace. Ils ont observé que les cellules de MI sont affectées par la localisation de la main en plus de la direction de la force. Les cellules de MI seraient ainsi influencées par la géométrie du bras et elles pourraient moduler la direction du mouvement d'une façon dépendante de la posture du bras dans l'espace (Scott et Kalaska 1997; Sergio et Kalaska, 1997, 2003; Georgopoulos et al., 1984; Caminiti et al., 1990, 1991). Ainsi, dans ces expériences, il est observé que les neurones sont influencés par des paramètres dynamiques et cinématiques du mouvement.

Les cellules pourraient être influencées à divers degrés par ces paramètres et ces différentes cellules pourraient coexister dans une même région cérébrale (Kalaska et al., 1992). Ashe et Georgopoulos (1994) ont construit un modèle de régression linéaire pour évaluer l'importance de quatre paramètres cinématiques du mouvement : la direction de la cible par rapport à l'origine du mouvement ainsi que la position, la vitesse et l'accélération de la main dès le début du mouvement. Leurs résultats leur permettent de suggérer que les cellules ne soient pas spécifiques à un seul paramètre mais qu'elles soient chacune influencées par plusieurs. Ceci fait en sorte qu'un paramètre donné peut être représenté dans la décharge globale de la population neuronale. Fu et ses collègues (1995) ont étudié comment différents paramètres du mouvement (direction, distance et position de la cible) influencent la décharge des neurones simples de M1 et ils ont observé que pour la majorité de cellules, leur décharge est reliée à un paramètre à la fois. Shen et Alexander (1997a) ont fait des observations similaires dans une tâche où la trajectoire de la main était dissociée de la cible spatiale. En effet, dans cette tâche, une rotation de 90° de la position de la cible à l'écran par rapport à la direction du mouvement pouvait être effectuée, permettant ainsi de dissocier la position de la cible de la direction du mouvement du bras. Les chercheurs ont observé que dans les étapes précoces de la tâche, l'activité des neurones est davantage reliée à la cible, donc à des attributs plus sensoriels, alors que dans les étapes tardives elle est reliée au membre, donc à des attributs moteurs. Ces observations leur ont permis de suggérer que M1 participe à la transformation sensorimotrice requise pour les mouvements d'atteinte manuelle. Zhang et al. (1997) sont arrivés aux



mêmes conclusions dans une tâche de mouvements d'atteinte manuelle dirigés vers une cible visuelle. Ainsi, tous ces chercheurs suggèrent que l'information se développe d'une façon hiérarchique à l'intérieur d'une seule aire et que, parallèlement, une analyse de l'information a lieu entre les aires.

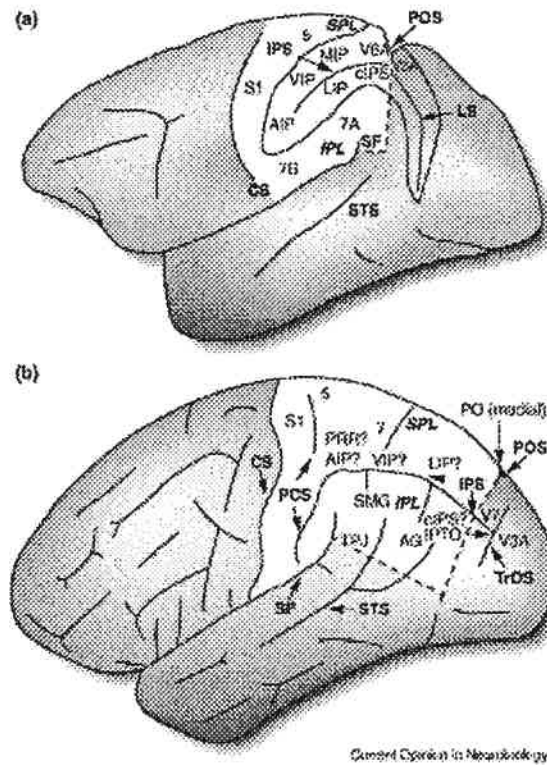
Bien que le débat soit encore ouvert et qu'il reste à découvrir l'importance relative de l'influence de chaque paramètre, il apparaît de plus en plus que dans le cortex moteur primaire, les cellules sont reliées à plusieurs paramètres dynamiques et cinématiques des mouvements multi articulaires. Le cortex moteur primaire constitue ainsi une région cérébrale essentielle pour le contrôle moteur. Pour remplir sa fonction, il doit cependant recevoir des signaux de plusieurs autres régions, dont ceux du cortex pariétal postérieur.

### **Rôles spécifiques du cortex pariétal postérieur (CPP)**

Le cortex pariétal postérieur est subdivisé en deux parties principales : le lobule supérieur et le lobule inférieur, qui sont séparées par le sulcus intrapariétal (IPS) (Geyer et al., 2000; Zilles et al., 2003; voir figure 1a, page 30). Selon la nomenclature de Brodmann, deux aires principales composent le cortex pariétal du singe, soit l'aire 5, qui comprend la majeure partie du lobule supérieur et la partie rostrale du sulcus intrapariétal, et l'aire 7, qui comprend la majeure partie du lobule inférieur et la partie caudale du sulcus intrapariétal. Ces deux aires ont ensuite été subdivisées en plusieurs autres aires selon les fonctions qui y ont été observées. Ainsi, dans l'aire 5 se retrouveraient les aires PE et PEc,

situées dans le lobule supérieur, ainsi que PEip, MIP et V6A, situées dans IPS. L'aire 7, quand à elle, regrouperait les aires AIP et LIP situées dans IPS ainsi que les aires PF et PFG du lobule inférieur. L'aire VIP située dans le fond de IPS servirait de transition entre l'aire 5 et l'aire 7. Le CPP des humains comportent certaines analogies et différences avec celui des singes tel que présenté ici, mais les résultats actuels ne permettent pas de situer de façon précise chacune de ces aires aux limites imprécises (Culham et Kanwisher, 2001; voir figure 1, page 30).

Toutes ces aires sont capables d'effectuer plusieurs fonctions et chaque aire peut effectuer différentes fonctions à différents moments (Nobre et al., 2000). Des études d'électrophysiologie ont permis d'identifier les processus visuomoteurs pendant lesquels certaines de ces aires sont généralement activées. Ainsi, l'aire LIP répondrait aux saccades, les aires MIP et PEip aux mouvements d'atteinte manuelle, l'aire AIP aux mouvements d'attrape de la main et l'aire VIP à la forme et à l'orientation des stimuli (Culham et Kanwisher, 2001; Colby et Goldberg, 1999; Andersen et al., 1997; Simon et al., 2002). Enfin, l'aire PE serait essentielle lors de la composition des commandes motrices et du contrôle moteur basé sur l'information somatosensorielle (Battaglia-Mayer et al., 1998).



**Figure 1**

Comparaison des lobes pariétaux chez un singe macaque (a) et chez l'humain (b). Les lobes pariétaux sont indiqués en blanc. De plus, le sulcus intrapariétal a été ouvert chez le singe pour permettre une meilleure identification des aires. SPL : lobule pariétal supérieur; IPL : lobule pariétal inférieur; IPS : sulcus intrapariétal; CS : sulcus central; SF : fissure de Sylvius; POS : sulcus occipito-pariétal; PCS : sulcus post-central; TrOs : sulcus occipital transversal; LS : sulcus lunate; S1 : cortex somatosensoriel primaire; aires de Brodmann 5, 7A et 7B; aires visuelles V3A et V6A; sections de IPS : AIP (antérieure), VIP (ventrale), MIP (médiale) et LIP (latérale); aire V7; SMG : gyrus supramarginal; AG : gyrus angulaire; IPTO : aires fonctionnelles à la jonction IPS/TrOs; IPJ : jonction temporo-pariétale; PO : région occipito-pariétale; STS : sulcus temporal supérieur. (Tiré de Culham et Kanwisher, 2001).

Actuellement, plusieurs hypothèses existent et sont en compétition concernant l'implication du CPP dans l'organisation du contrôle moteur. Andersen et al. (1997) suggèrent que le cortex pariétal utilise les différentes représentations spatiales pour planifier des actions. D'un autre côté, Colby et Goldberg (1999) suggèrent que les représentations spatiales générées dans le CPP ne soient pas reliées aux mouvements, mais qu'elles fournissent des représentations sensorielles spatiales nécessaires pour que les cortex moteur et prémoteur assument leurs fonctions. Ce sont ces deux dernières régions corticales qui génèreraient les actions motrices. Entre ces deux hypothèses opposées se situent des hypothèses intermédiaires, plus nuancées. C'est le cas de l'équipe de Desmurget qui propose que le CPP construise des représentations internes instantanées de la position de la main, pour fournir au cortex moteur l'erreur motrice dynamique nécessaire à la correction de la trajectoire en temps réel (Desmurget et al., 1999). Finalement, plusieurs chercheurs émettent l'idée que la transformation des informations visuelles en actions motrices s'effectue en parallèle dans les cortex frontal et pariétal (Johnson et al., 1996, Caminiti et al., 1998). Un réseau de connections pariéto-frontales complexe entre différentes aires spécifiques des cortex pariétal et frontal permettrait cette coopération (Rizzolatti et Matelli, 2003; Johnson et al., 1996; Caminiti et al., 1998; Burnod et al., 1999). Des informations sur la position, le mouvement, le regard et les aspects visuospaciaux seraient alors intégrées par les aires pariétales et frontales durant une action motrice dans un processus de combinaison des signaux impliquant des transformations sensorimotrices (Johnson et al., 1996, Caminiti et al., 1998; Burnod et al., 1999).

Ces hypothèses seront analysées en fonction des résultats obtenus grâce à l'observation comportementale de sujets humains et de primates ayant subi des lésions induites suite à un traumatisme ou simulées expérimentalement dans le CPP. Ensuite, elles seront étudiées d'un point de vue anatomique puis selon les différentes preuves expérimentales les appuyant, en imagerie cérébrale et en électrophysiologie.

### 1. ÉTUDE DES LÉSIONS

L'étude des lésions est une façon importante d'en apprendre sur les rôles du CPP. En effet, ces études permettent d'analyser les conséquences directes d'une lésion sur un comportement moteur. Elles permettent ainsi de savoir à quels niveaux de l'organisation du contrôle moteur une région cérébrale donnée intervient.

Les lésions produisent des désordres à plusieurs niveaux, comme au niveau de l'attention, de la perception du corps, de l'intention et des sphères motrices tels que la relation du corps avec l'espace environnant et l'exploration stéréotactile de cet espace, sans déficit dans les sensations primaires ni dans la plupart des fonctions motrices (Mountcastle et al., 1975; Mountcastle, 1995). Ceci serait dû au fait que la perception spatiale nécessite l'intégration de signaux de plusieurs systèmes d'afférences, dont les systèmes visuel, vestibulaire, somesthésique, proprioceptif et auditif (Mountcastle, 1995). Il existe différents types de désordre

chez les humains, dont la négligence, l'ataxie optique et l'apraxie. L'étude de ces lésions permet de mieux cerner le rôle du CPP.

Dans les désordres de l'attention avec négligence, les patients ignorent une partie de l'espace controlatéral à leur lésion, située dans le lobule pariétal inférieur droit (Bremmer et al., 2001; Colby et Goldberg, 1999; Mountcastle, 1995; Rizzolatti et Matelli, 2003). Dans ce type de lésion, il n'y a habituellement pas ou très peu de déficit moteur. L'aspect dominant de ce désordre serait donc un déficit dans la perception (Rizzolatti et Matelli, 2003). Le système visuel des sujets est habituellement intact et il y a négligence pour plusieurs modalités, comme envers les stimuli tactiles, visuels et auditifs. Ceci pourrait signifier que les neurones du CPP encodent et intègrent l'information sensorielle de différentes modalités dans un cadre de référence commun (Bremmer et al., 2001; Colby et Goldberg, 1999). Cependant, la variété de déficits suggère que le CPP doit contenir plusieurs cadres de référence (Colby et Goldberg, 1999; Graziano et Gross, 1998; Pouget et Driver, 2000). Ceci est en accord avec la fonction du CPP comme interface sensorimotrice et avec son implication possible dans les stages initiaux de la planification des mouvements (Pouget et Driver, 2000).

Un autre type de désordre est celui de l'ataxie optique, caractérisée par un déficit dans le contrôle visuel de la direction du bras dans un mouvement d'atteinte vers une cible visuelle et associée au lobule pariétal supérieur (Battaglia-Mayer et Caminiti, 2002; Gréa et al., 2002; Rizzolatti et Matelli, 2003;

Glover, 2003). Contrairement à la négligence, le déficit ne serait pas perceptuel mais plutôt moteur (Rizzolatti et Matelli, 2003). Il y a ainsi un déficit dans les composantes directionnelles du mouvement de la main quand le contrôle visuel est requis, qui semble davantage axé sur le contrôle en temps réel que sur la planification des mouvements (Desmurget et al., 2001; Battaglia-Mayer et Caminiti, 2002). Ces erreurs pourraient être liées à une absence d'intégration de l'information concernant la cible visuelle, la position des mains et celle des yeux, ce qui affecterait la composition des mouvements (Battaglia-Mayer et al., 1998). Cependant, il ne s'agirait pas d'un déficit de perception ni d'attention visuelle car les mouvements avec le membre ipsilatéral à la lésion et les mouvements vers des cibles situées sur le corps du sujet demeurent intacts (Battaglia-Mayer et Caminiti, 2002; Rizzolatti et Matelli, 2003). Ainsi, le CPP pourrait avoir un rôle dans l'attention spatiale, l'intégration multimodale, les transformations sensorimotrices impliquées dans la planification immédiate du mouvement et l'intégration sensorimotrice dynamique permettant le contrôle en temps réel de la trajectoire de la main (Gréa et al., 2002; Glover, 2003).

Enfin, l'apraxie est associée à une lésion du lobule pariétal inférieur gauche et est caractérisée par une difficulté à faire certains gestes concrets lorsque ceux-ci sont demandés. Cependant, dans d'autres circonstances, le patient est capable d'effectuer ces mêmes gestes. Cette lésion n'implique donc pas de déficit moteur, c'est-à-dire qu'il n'a pas de problème au niveau de la coordination de ses membres et de ses muscles et qu'il est capable d'effectuer

un mouvement. Le déficit se situe plutôt au niveau de la représentation du mouvement (Leiguarda, 2003).

Il existe deux types principaux d'apraxie, soit l'apraxie idéatoire et l'apraxie idéomotrice (Rizzolatti et Matelli, 2003). Dans le premier cas, le sujet n'arrive pas à coordonner un mouvement quand il s'agit d'utiliser un objet. Ce type d'apraxie pourrait être considéré comme une perturbation du plan espace-temps (ce plan fournit des informations sur le but de l'action, les parties du corps y participant, la séquence, le temps et les instructions spatiales) ou comme un problème dans l'activation de ce plan qui fait en sorte qu'il est impossible pour le patient d'avoir l'idée du mouvement (Leiguarda, 2003). Dans le cas de l'apraxie idéomotrice, le patient ne peut pas traduire la représentation interne d'un mouvement en actions motrices appropriées, c'est-à-dire qu'il n'est pas capable d'effectuer un mouvement si on le lui demande, alors qu'il est capable de le faire spontanément. Le patient sait ce qu'il doit faire mais il ne sait pas comment le faire. Dans ce type d'apraxie, les plans espace-temps seraient intacts mais ils ne pourraient pas être utilisés pour guider le comportement moteur car les connections corticales seraient déficientes (Leiguarda, 2003). Ainsi, il est possible de suggérer que le CPP contienne l'information concernant la forme spatio-temporelle du mouvement nécessaire à l'exécution de mouvements volontaires (Leiguarda, 2003).

Ces trois types de lésions impliquent des régions cérébrales différentes, ce qui permet de suggérer que, de façon générale, le cortex pariétal postérieur est



impliqué dans la perception et dans l'action, mais que chaque aire de ce cortex est affectée différemment par ces deux composantes du mouvement (Rizzolatti et Matelli, 2003). Ainsi, le lobule pariétal supérieur serait concerné par l'organisation de l'action alors que le lobule pariétal inférieur serait surtout impliqué dans la perception, en plus d'un rôle dans l'organisation des activités motrices (Rizzolatti et Matelli, 2003).

Une autre façon d'étudier l'effet de lésions sur le contrôle moteur est de simuler une lésion réversible par stimulation magnétique trans-crânienne (TMS). Cette technique permet d'inhiber une région du cerveau et d'en voir les effets quand un sujet effectue différentes tâches. Desmurget et ses collègues (1999) ont fait du TMS sur le CPP et ils ont observé que les corrections qui ont habituellement lieu après l'initiation du mouvement sont interrompues dans une tâche de mouvement d'atteinte sous contrôle visuel où les cibles passent rapidement d'un point à l'autre. Il n'y a cependant pas d'effets sur les cibles stationnaires. Van Donkelaar et ses collègues (2000) ont obtenu des résultats semblables dans une étude similaire. De plus, la main ipsilatérale au site stimulé n'est pas affectée, ce qui élimine la possibilité que la stimulation ait des effets visuels ou oculomoteurs. Les chercheurs suggèrent que le CPP fonctionne comme un comparateur neuronal qui lui permet d'évaluer la position actuelle de la main en intégrant les signaux proprioceptifs venant des aires somatosensorielles et ceux représentant des copies efférentes des actions motrices (Desmurget et al., 1999; Mountcastle et al., 1975). Le CPP construirait ainsi une représentation

interne instantanée de la position de la main, ce qui lui permettrait de fournir l'erreur motrice dynamique pour corriger la trajectoire, en temps réel.

Deux arguments soutiennent cette hypothèse. D'abord, la définition progressive des efférences motrices semble être plus facile à exécuter et à gérer que les commandes motrices complètement prédéterminées. De plus, le schéma de contrôle qui construit les commandes motrices en temps réel semble prédire des trajectoires qui correspondent aux caractéristiques cinématiques des mouvements d'atteinte sous contrôle visuel. Une autre explication possible, mais que les chercheurs rejettent, est que le CPP prévienne les corrections des mouvements vers des stimuli inappropriés en inhibant des centres cérébraux spécifiques (Desmurget et al., 1999). Cette étude soulève cependant plusieurs questions. Par exemple, il reste à découvrir le rôle d'autres sources d'information comme l'audition, le toucher et la proprioception dans ces phénomènes de rétroaction. Aussi, la contribution plus précise du CPP et des aires inter-reliées dans les mécanismes fonctionnels altérés par le TMS reste à déterminer (Iacoboni, 1999).

## 2. ÉTUDES ANATOMIQUES

Les aires du cortex cérébral interagissent entre elles grâce à des connections cortico-corticales. L'étude de ces liens anatomiques sert d'ancrage à l'établissement des différents rôles de chaque aire. En effet, puisque le système moteur est complexe et résulte de l'interaction de chaque région cérébrale, les

rôles que jouent chacune d'elles dépendront grandement de l'influence des autres aires. Afin de comprendre comment le CPP intervient auprès des différentes aires corticales et comment celles-ci interagissent ensemble, des études anatomiques ont été effectuées.

Des études de traçage ont permis de découvrir que les aires du CPP sont interconnectées entre elles, conférant au CPP une nature multimodale (Andersen et al., 1997). En effet, l'aire V6A du lobule pariétal supérieur projette de façon réciproque vers les aires 7m, MIP et PEa, aussi situées dans le lobule pariétal supérieur (Caminiti et al., 1999). L'aire V6A projette également vers les aires 7a, VIP et LIP du lobule pariétal inférieur (Caminiti et al., 1999).

De plus, ces aires sont fortement liées, de façon réciproque, à différentes aires des cortex préfrontal, prémoteur, visuel et temporal (Kalaska et al., 2003; Graziano et Gross, 1998; Colby et Goldberg, 1999; Simon et al., 2002; Rizzolatti et al., 1997; Mountcastle, 1995; Johnson et al., 1996; Murata et al., 2000; Battaglia-Mayer et al., 1998). En effet, le CPP établit des connections réciproques avec MI, le cortex prémoteur ventral (PMv) et le cortex prémoteur dorsal (PMd) (Kalaska et al., 2003; Colby et Goldberg, 1999). Graziano et Gross (1998) et Rizzolatti et Matelli (2003) ont proposé que la voie reliant les aires V6A et MIP du lobule pariétal supérieur au PMd, appelée voie dorso-dorsale, soit impliquée dans l'analyse et l'organisation des mouvements d'atteinte guidés dans l'espace en temps réel, en aidant à la cartographie des informations sensorimotrices. La voie ventro-dorsale reliant les aires du lobule

pariétal inférieur au PMv serait également impliquée dans l'organisation de l'action mais elle jouerait un rôle crucial dans la perception de l'espace et dans la compréhension de l'action, donc dans la coordination des mouvements dirigés dans l'espace (Rizzolatti et Matelli, 2003; Graziano et Gross, 1998). L'aire V6A du CPP, qui a des connections avec ces deux voies, pourrait ainsi apparaître comme étant un centre potentiel important du réseau distribué de l'organisation du contrôle moteur (Caminiti et al., 1999).

De plus, des études de cartographie physiologique combinée à du traçage anatomique ont permis d'étudier plus précisément les connections anatomiques de la voie dorso-dorsale (Johnson et al., 1996, Burnod et al., 1999). Ainsi, les chercheurs ont observé que les aires plus rostrales du cortex frontal et les aires plus caudales du lobule pariétal supérieur forment des connections réciproques éloignées qui modèleraient les informations visuospatiales. Les aires médianes de ces deux cortex ont aussi des connections réciproques, de même que les aires caudales du cortex frontal et les aires rostrales du CPP. Ces dernières aires forment des connections rapprochées qui modèleraient les informations somatosensorielles, somesthésiques et reliées au corps. Les régions médianes formeraient un intermédiaire entre les deux types d'information. Le cortex serait ainsi divisé en sous-groupes de neurones, appelées colonnes neuronales, qui partageraient certaines propriétés et formeraient des réseaux neuronaux locaux (Burnod et al., 1999). Les neurones appartenant à différentes colonnes neuronales possèderaient des afférences et des efférences différentes, mais, en étant relié avec les autres neurones de la colonne, partageraient globalement la

même connectivité (Burnod et al., 1999). Les propriétés fonctionnelles du réseau pariéto-frontal pourraient dépendre de ses relations afférences-efférences (Burnod et al., 1999). Toutes ces connections permettraient au cortex prémoteur et au CPP de fonctionner en parallèle et de mieux combiner les informations.

Finalement, le CPP est connecté avec différentes régions cérébrales qui communiquent des informations somatosensorielles, proprioceptives, tactiles et visuelles. Toutes ces connections réciproques qui font que le CPP est situé entre les aires visuelles, les aires qui modulent l'information spatiale et les aires corticales motrices permettent à plusieurs chercheurs de suggérer que le CPP soit bien placé pour la planification des mouvements (Snyder et al., 1997; Jeannerod, 1994; Goodale et Milner, 1992). De plus, elles permettent de suggérer que les mécanismes parallèles et hiérarchiques fonctionnent ensemble quand un stimulus visuel servant au mouvement d'atteinte est présenté (Lacquaniti et Caminiti, 1998).

### 3. IMAGERIE CÉRÉBRALE

Les expériences effectuées en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) apportent aussi des arguments pour et contre le rôle du CPP dans la planification des mouvements. En effet, ces études montrent que pour différentes tâches exécutées par un sujet, les tâches requérant des changements d'attention visuelle activent des aires très similaires à celles

activées dans les tâches impliquant des saccades (Corbetta, 1998; Simon et al., 2002; Nobre et al., 2000). Ceci a permis à Colby et Goldberg (1999) de proposer que l'attention joue un rôle si important dans le CPP que l'activité cérébrale est indépendante de l'intention de faire un mouvement. Une expérience de cartographie plus précise a permis d'observer que les deux tâches activaient les mêmes régions, ce qui suggère que l'attention et les mouvements des yeux colocalisent, sans éliminer la possibilité que les mêmes aires aient des neurones dévoués à l'un ou à l'autre ou que le même neurone partage les ressources durant différents types d'analyse (Corbetta, 1998). Dans une autre expérience, Desmurget et al. (2001) ont utilisé la tomographie par émission de positron (PET) pour démontrer que dans une tâche demandant la correction d'un mouvement en exécution, le CPP gauche, le cervelet antérieur intermédiaire droit et le cortex moteur primaire droit sont activés. Ceci est en accord avec le modèle de boucle de rétroaction où l'erreur motrice dynamique est corrigée en temps réel par le CPP, les deux autres régions agissant au niveau de la commande motrice. Une des raisons qui pourrait expliquer pourquoi l'activation du CPP est si générale est que le CPP est peut-être purement un cortex associatif, c'est-à-dire une zone où plusieurs fonctions reliées comme l'attention, la représentation spatiale, la mémoire de travail, les mouvements des yeux et le guidage des actions sont intégrées (Culham et Kanwisher, 2001). Culham et Kanwisher (2001) proposent également d'autres hypothèses. En effet, l'analyse faite par le CPP pourrait être si générale que ce cortex est recruté pour plusieurs tâches. Aussi, certains facteurs, comme l'attention, augmenteraient le niveau de décharge basal de plusieurs neurones,

ce qui pourrait produire de grosses augmentations de l'activité en neuroimagerie. De plus, la spécialisation fonctionnelle dans le lobe pariétal pourrait être si fine ou les neurones dans les aires pourraient être spécialisés mais entremêlés, de telle sorte qu'il soit impossible de détecter ces détails en imagerie. Ainsi, il est encore difficile d'affirmer avec certitude si le CPP est impliqué dans la planification des mouvements en se basant uniquement sur des études en imagerie cérébrale. Des enregistrements cellulaires doivent être effectués pour observer comment les neurones réagissent dans différentes situations et dans le temps. Ceci peut être réalisé par des expériences d'électrophysiologie.

#### 4. ÉLECTROPHYSIOLOGIE

Plusieurs expériences d'électrophysiologie ont été réalisées avec des singes pour étudier l'implication du CPP dans les mouvements d'atteinte manuelle sous contrôle visuel. De nombreuses tâches ont été testées et chacune d'entre elles permet de tirer certaines conclusions, tout en amenant son lot d'incertitudes et de débats.

##### *4.1 Études reliées aux saccades*

Tout d'abord, pour vérifier si le signal reflète l'intention de faire un mouvement ou l'attention portée à la tâche, Andersen et al. (1997) affirment qu'il faut montrer que le signal est spécifique au mouvement que l'animal planifie. Différentes expériences ont ainsi été effectuées où le singe planifie soit une

saccade ou un mouvement d'atteinte sous contrôle visuel. Andersen et al. (1997) ont enregistré des neurones dans ces conditions. Dans leur étude, le singe fixe une lumière sur un bouton qu'il presse. Le stimulus apparaît brièvement, sa couleur signalant le type de mouvement (yeux ou bras), et après un délai, le singe fait soit une saccade ou soit un mouvement du bras vers la position du stimulus. Ils ont observé que le deux tiers des cellules du LIP réagissent uniquement durant la période de délai ou de mémorisation précédant un mouvement du bras ou des yeux. De plus, la moitié des réponses sensorielles par rapport à la cible est modulée selon le type de mouvement, qui spécifie l'intention de faire un mouvement. Ainsi, une bonne partie des activités des cellules du CPP serait concernée par la planification des mouvements et donc des intentions de l'animal (Andersen et al., 1997). Pour éviter que l'animal planifie les deux mouvements vers la cible même si un seul est demandé, Snyder et al. (1997) ont élaboré une tâche de dissociation, où les deux mouvements sont demandés, mais dans des directions opposées. Leurs résultats montrent que l'activité des cellules est spécifique au type de mouvement planifié, donc à l'intention de l'animal, pour la majorité des cellules et que les voies corticales utilisées sont différentes pour les deux types de mouvement. Snyder et al. (1997) suggèrent que l'attention pourrait être présente dans le CPP, mais qu'elle serait modulée par un petit nombre de neurones non spécifiques à un des deux mouvements. L'attention serait également présente dans la réponse non spécifique de neurones spécifiques au mouvement, lors de la période de délai. Finalement, l'attention pourrait aussi



être représentée dans la faible réponse de certains neurones spécifiques avant le mouvement préféré (Snyder et al., 1997).

Colby et Goldberg (1999) trouvent cependant des problèmes à cette interprétation. Ils mentionnent que les neurones décrits répondent à des stimuli qui ne seront pas des cibles et que l'attention serait par conséquent davantage impliquée. De plus, aucune étude n'a encore démontré la distribution de l'attention durant la période de délai. Colby et Goldberg (1999) proposent ainsi que l'attention se déplace normalement vers le lieu de la cible. Aussi, des études psychophysiques suggèrent que l'humain ne peut pas porter attention à deux stimuli à des positions différentes en même temps (Joseph et Optican, 1996). De cette façon, une diminution de l'activité quand le singe planifie les deux mouvements dans des directions opposées n'établit pas que les neurones soient uniquement dédiés à la génération d'un type de mouvement, soit les saccades pour l'aire LIP. Ensuite, les neurones dans l'aire LIP ne prédisent pas quand la saccade aura lieu ni si elle aura lieu. De plus, ces neurones répondent aux stimuli qui ne seront jamais des saccades et qui sont souvent silencieux lors de saccades faites sans cibles, contrairement aux neurones frontaux actifs dans ce dernier cas. Des études dans lesquelles un élément distrayant était introduit durant la période de délai d'une tâche avec saccade ont également démontré que la réponse des cellules de LIP à cet élément était plus grande si celui-ci apparaissait loin de la cible pour la saccade que s'il apparaissait au même endroit que la cible pour la saccade (Powell et Goldberg, 2000, Goldberg et al., 2002). Ces études suggèrent donc que LIP réponde à un changement dans

l'attention visuelle. Tous ces énoncés permettent à Colby et Goldberg (1999) de dire qu'il est difficile d'affirmer que l'aire LIP planifie des saccades. Ils proposent que l'activité de cette aire serve à sélectionner les cibles de l'environnement pour effectuer des saccades qui peuvent ensuite être facilement annulées. Ceci représente, selon eux, une bonne définition de l'attention visuelle chez les primates (Colby et Goldberg, 1999).

Un autre aspect à considérer est le changement du plan moteur. Snyder et al. (1998) ont étudié cet effet en enregistrant des cellules dans deux régions différentes du CPP, une modulée par les mouvements des yeux, LIP, et l'autre modulée par les mouvements d'atteinte manuelle, appelée PRR (« parietal reach region »), lors d'une tâche où le centre d'attention ne change pas. Dans cette tâche, l'animal fixe un point, alors qu'en périphérie un premier stimulus apparaît brièvement, indiquant le type de mouvement à exécuter. Ce signal est parfois suivi d'un second, à la même position, qui change le type de mouvement à exécuter et donc le plan moteur. Snyder et al. (1998) ont observé que les réponses des neurones sont plus grandes pour le type de mouvement qui les concerne. Leurs résultats supportent le rôle du CPP dans la modulation des intentions motrices et ces changements seraient au moins aussi importants que les changements dans l'attention.

#### *4.2 Études de mouvements d'atteinte sous contrôle visuel dans l'aire 5*

Plusieurs études concernant les mouvements d'atteinte manuelle sous contrôle visuel ont également été effectuées sur les neurones de l'aire 5 du cortex pariétal. Kalaska et al. (1983) ont observé la décharge des neurones de l'aire 5 dans une tâche de mouvements d'atteinte. Ils ont remarqué que l'activité de la majorité des cellules varie avec la direction du mouvement et que cette direction préférée est différente pour différentes cellules. Ashe et Georgopoulos (1994) ont confirmé ces résultats en analysant la décharge des cellules lors d'une tâche de pointage en deux dimensions vers huit directions à partir d'une position centrale. Leurs résultats suggèrent que durant ce type de mouvement, les cellules de l'aire 5 répondent à deux paramètres qui spécifient le changement de position de la main, soient la direction et la vitesse de déplacement de la main à partir du centre. Ces cellules peuvent être actives avant ou pendant le mouvement (Lacquaniti et Caminiti, 1998; Kalaska et al., 1983). Lacquaniti et al. (1995) ont aussi testé différents modèles de régression qui suggèrent que les cellules de l'aire 5 soient influencées par la position de la cible et par la posture du bras dans l'espace. D'autres études ont comparé l'activité des cellules d'aires spécifiques du lobule pariétal supérieur, soit les aires V6A et PEc, dans différentes tâches de mouvements d'atteinte mais aussi de fixation ou de saccades (Battaglia-Mayer et al., 2001; Ferraina et al., 2001). Ces études ont également démontré que ces cellules sont influencées par la direction du mouvement et par la position active de la main. Enfin, les cellules de l'aire 5 du

CPP ne seraient pratiquement pas affectées par l'application de forces externes, durant la phase statique initiale et durant le mouvement (Kalaska et Hyde, 1985; Kalaska et al., 1990).

Ces expériences permettent de proposer que la représentation du mouvement à chaque instant soit définie dans un paramètre spatial qui reflète comment et où la main est déplacée dans l'espace par rapport à l'origine. Le CPP serait ainsi davantage concerné par les cinématiques que par les dynamiques de mouvements d'atteinte manuelle (Kalaska et al., 1990, Kalaska, 1996; Lacquaniti et Caminiti, 1998; Rushworth et al., 1997a). Les paramètres cinématiques des mouvements pourraient d'abord être définies dans le CPP, puis les paramètres dynamiques pourraient ensuite être déterminées dans le cortex moteur (Kalaska, 1996).

Pour vérifier à quel moment intervient le CPP, une série d'études a été effectuée dans l'aire 5 du CPP et dans le cortex prémoteur dorsal, avec différentes variantes à une tâche avec délai (Kalaska et Crammond, 1995). Une de ces variantes dissocie la position et la direction de la cible initiale de la position et la direction de la cible du mouvement (redirected delay trials). Les résultats montrent une modulation de la réponse de neurones de l'aire 5 durant le délai, ce qui reflèterait probablement leur contribution à la recartographie entre la position de la cible et la direction du mouvement. L'autre variante est la tâche GO/NOGO où, dans certains essais, le singe doit rester à la position de départ (essais NOGO). Pour cette tâche, les cellules du PMd semblent refléter la

décision de ne pas bouger en réponse à l'indice NOGO alors que pour les cellules de l'aire 5, la décharge est similaire et directionnelle entre les essais GO et NOGO. Ceci permet de proposer que l'aire 5 soit impliquée dans la planification du mouvement. Ainsi, l'aire 5 contribuerait au guidage sensorimoteur du comportement moteur en aidant aux transformations somatomotrices et visuomotrices impliquées dans le comportement moteur. Cette aire serait moins impliquée dans la sélection du mouvement que le cortex prémoteur, mais elle aiderait plutôt à analyser les signaux et à effectuer les transformations nécessaires pour guider le mouvement (Kalaska, 1996, Kalaska et Crammond, 1995). Le CPP aurait ainsi un rôle critique dans le processus liant la sensation et l'action (Kalaska et al., 1997).

## 5. RÉSUMÉ

En résumé, le CPP serait une structure clé dans le réseau servant à guider la main vers une cible durant un mouvement, en plus de son rôle probable dans la planification des mouvements (Gréa et al., 2002). Cette hypothèse est supportée par trois observations majeures (Gréa et al., 2002). Tout d'abord les études neurophysiologiques et neuropsychologiques ont démontré que le CPP possède toutes les compétences requises par ce qu'on peut appeler un comparateur neuronal pour apporter des modifications à la commande motrice en exécution. En effet, il a accès à la position de la cible, il peut évaluer la position actuelle de la main en intégrant les signaux proprioceptifs des aires somatosensorielles et des signaux efférents des régions motrices et il est

connecté aux structures motrices principales par des projections directes et indirectes. Ensuite, les lésions unilatérales du CPP peuvent empêcher les patients de construire un modèle interne fiable de la position de la main. Finalement, l'inactivation transitoire du CPP, par stimulation trans-crânienne, appliquée à l'initiation du mouvement empêche les corrections en temps réels de la trajectoire de la main.

### **Résumé et hypothèses de travail**

L'organisation du contrôle moteur comprend plusieurs étapes réalisées en parallèle et en série. Celles-ci comprennent l'intégration de l'information sensorielle, la planification et l'exécution de mouvements ainsi que le contrôle en temps réel du mouvement pour apporter continuellement des corrections au mouvement en cours. Des patrons d'activité cellulaire distribués dans plusieurs aires cérébrales sont impliqués dans cette organisation. Deux de ces aires constituent le cortex moteur primaire et le cortex pariétal postérieur. De nombreuses études suggèrent que le cortex moteur primaire joue un rôle crucial dans l'organisation des patrons musculaires et qu'il pourrait intervenir dans le processus de la transformation sensorimotrice de l'information menant à l'exécution des mouvements car il répond à des paramètres cinématiques et dynamiques du mouvement. Le cortex pariétal postérieur serait impliqué dans l'intégration des informations sensorimotrices, dans la planification des mouvements ainsi que dans leur contrôle en temps réel.

Dans le laboratoire de John Kalaska, plusieurs études ont été effectuées pour éclaircir les rôles de ces deux régions cérébrales et pour vérifier quels paramètres du mouvement y sont représentés. Dans un premier temps, une étude a été réalisée dans laquelle des singes devaient déplacer un pendule vers huit cibles périphériques en partant d'une cible centrale. Lors de l'exécution de cette tâche, une force externe pouvait être appliquée sur le pendule dans différentes directions. Ceci avait pour effet d'entraîner le bras du singe dans la direction de la force. Ainsi, pour exécuter le mouvement vers la cible périphérique, le singe devait compenser pour la force externe. De cette façon, les patrons de force appliqués à la main et l'activité musculaire (dynamiques) étaient modifiés en fonction des forces externes, alors que la position de la cible, la posture du bras et la direction du mouvement (cinématiques) ne l'étaient pas. Cette tâche permettait donc de contrôler les paramètres dynamiques du mouvement et d'observer leur effet sur la décharge de cellules de MI et du CPP. Kalaska et ses collègues (1989) ont observé que l'activité de plusieurs cellules de MI est fortement modulée par la direction du mouvement, par la posture du bras et par la direction dans laquelle le bras est tiré par des forces externes durant des mouvements d'atteinte sous contrôle visuel. Par contre, pour la même tâche, les cellules de l'aire 5 du cortex pariétal postérieur sont fortement modulées par la direction du mouvement et la posture du bras, mais sont peu influencées par des forces externes qui nécessitent des changements dans l'activité musculaire (Kalaska et al., 1990). Ces résultats suggèrent que les cellules de MI analysent surtout l'information concernant les dynamiques du mouvement, soit les forces causales et les patrons de forces

musculaires, alors que les neurones de l'aire 5 du CPP analysent prioritairement l'information concernant les cinématiques du mouvement, soit sa forme spatio-temporelle.

Sergio et Kalaska (1998) ont étudié de nouveau cette question en observant l'activité des cellules de MI dans deux tâches permettant de dissocier les paramètres dynamiques et cinématiques du mouvement. Le singe devait alors déplacer un curseur, apparaissant sur un écran, d'une cible centrale vers une des huit cibles périphériques possibles à l'aide d'un pendule (tâche de mouvement) ou d'une manette fixe sur laquelle il exerçait des forces (tâche isométrique). Dans la tâche isométrique, une augmentation graduelle et monotonique de la force était requise pour atteindre la cible. Dans la tâche avec mouvement, un patron temporel plus complexe de forces nettes était requis. Celui-ci consistait en un patron triphasique réciproque comprenant d'abord une force accélératrice initiale dans la direction de mouvement, suivie d'un renversement transitoire des forces pour freiner le pendule quand celui-ci approchait de la cible et, finalement, d'une force statique terminale dans la direction de la cible pour tenir le pendule au-dessus des cibles contre l'effet de gravité. Des enregistrements électromyographiques ont montré que l'activité des muscles du bras suit les changements de patrons de force. Les chercheurs ont observé que l'activité de plusieurs cellules de MI montre des changements dans la réponse en fonction de la tâche exercée. Ces changements correspondent aux différences dans les patrons temporels des forces entre les deux tâches ainsi qu'à l'activité musculaire. Ainsi, selon ces résultats, les



cellules de MI semblent être fortement influencées par les paramètres dynamiques. Ces cellules sont cependant aussi influencées par des paramètres cinématiques comme la direction du mouvement et la posture du bras. En effet, lorsque des changements dans la géométrie du bras sont imposés dans la tâche isométrique, la décharge des neurones de MI est modifiée (Sergio et Kalaska, 1997, 2003). Ceci a permis aux chercheurs de proposer qu'en plus d'un rôle dans l'exécution des mouvements, MI pourrait contribuer au processus de la transformation sensorimotrice requis pour exécuter le mouvement, c'est-à-dire aux transformations entre les représentations extrinsèques et intrinsèques des paramètres du mouvement.

Dans ce mémoire, nous avons complété et poursuivi ces travaux en effectuant des enregistrements cellulaires dans MI d'un deuxième singe et dans l'aire 5 du cortex pariétal postérieur du même singe, plus spécifiquement dans la partie antérieure du sulcus intrapariétal, soit dans l'aire Pec, lors de l'exécution des deux mêmes tâches, soient la tâche de mouvement et la tâche isométrique. L'objectif de ces expériences était de confirmer les observations faites dans MI lors de l'étude préliminaire (Sergio et Kalaska, 1998) et de vérifier comment la décharge des neurones de l'aire 5 du cortex pariétal varie en fonction des paramètres cinématiques et dynamiques du mouvement et de comparer ces résultats à ceux obtenus pour MI. Nous avons ainsi observé l'influence des tâches isométrique et de mouvement sur la décharge des neurones de ces deux aires. Les résultats obtenus sont ici présentés et discutés.

Selon plusieurs études réalisées concernant l'aire 5 du CPP (Kalaska et al., 1990; Kalaska et Hyde, 1985), nous avons formulé l'hypothèse que ces cellules devraient principalement analyser les paramètres cinématiques d'une tâche. Si cette hypothèse est valide, les prédictions suivantes peuvent être effectuées. Tout d'abord, ces cellules devraient être actives dans la tâche avec mouvement et leur décharge devrait varier avec la direction du mouvement et les postures statiques du bras durant cette tâche. Par contre, leur activité ne devrait pas être influencée par des changements momentanés de force dans la tâche isométrique. De plus, ces neurones devraient être significativement moins actifs et moins directionnels dans la tâche isométrique car celle-ci implique uniquement des changements mineurs dans la géométrie du bras.

## CHAPITRE II

### MÉTHODOLOGIE

#### Appareil utilisé pour les tâches

Un jeune singe mâle rhesus (Macaque mulatta, 3.7-7 Kg) a été entraîné à exécuter une tâche isométrique et une tâche de mouvement du bras contre une force inertielle. Dans la tâche isométrique, le manipulandum était une manette rigide attachée à un capteur de force et de moments de force de 6 degrés de liberté (*Assurance Technologies, F3/T10 system*) fixé à la hauteur du tronc à environ 20 cm en avant du singe (Sergio et Kalaska, 2003). Le singe devait utiliser tout son bras pour exercer des forces isométriques de 1.5 N contre la tige de la manette. Les données sur les forces étaient recueillies à toutes les 5 msec. Dans la tâche de mouvement, un capteur identique était fixé dans une boîte à l'extrémité libre d'un pendule mesurant 1.6 m de long. La boîte et le capteur pesaient 1.3 kg pour un poids total, avec le pendule, de 2.6 kg. Ainsi, pour déplacer ce manipulandum qui imposait une force inertielle significative et pour le maintenir dans les cibles périphériques, le singe devait appliquer une force allant de 0,75 à 1,2 N. La position spatiale de l'extrémité libre du manipulandum était déterminée grâce au stylet d'un numériseur ultrasonore attaché à la base du pendule et échantillonnée à 55 Hz (résolution de 0.1 mm; *Science Accessories Corp. GP9*). La position spatiale initiale dans les deux tâches était identique.

Un écran d'ordinateur était situé à 60 cm en avant du singe, à la hauteur de ses yeux et permettait de donner une rétroaction continue pour guider le mouvement. Dans la tâche isométrique, la position du curseur correspondait à la force actuelle exercée par le singe avec sa main sur la manette rigide dans le plan x-y (horizontal). Dans la tâche de mouvement, la position du curseur correspondait à la position horizontale de l'extrémité libre du pendule dans l'espace de travail (Sergio et Kalaska, 2003). Les forces appliquées à la main étaient également mesurées, mais elles n'étaient pas utilisées pour contrôler la position du curseur, comme c'était le cas dans la tâche isométrique. Les forces verticales (axe des z) étaient aussi mesurées dans les deux tâches et contrôlées pour demeurer petites par rapport au plan horizontal.

## **Tâches**

Au début de chaque essai, un cercle représentant la cible centrale apparaissait sur l'écran. Le singe devait alors générer une petite force de 0.3 N sur la manette rigide (tâche isométrique) ou pousser légèrement sur la manette mobile (tâche de mouvement) pour maintenir le curseur dans la cible centrale pour une période de temps variable ( $2\,000 \pm 500$  msec). Après cette période initiale, la cible centrale disparaissait et une des huit cibles périphériques potentielles (diamètre : 0,28 N) apparaissait dans un cercle autour de la cible centrale. Les huit cibles étaient placées à intervalles de 45° en partant de la droite, à 0°. Le singe devait alors générer une force isométrique ou un mouvement du bras (environ 8 cm) dans le plan horizontal pour déplacer le curseur du centre vers la

cible périphérique. Il devait ensuite maintenir le curseur dans la cible 2 sec pour recevoir une récompense liquide. Un fichier de données comprenait 40 essais réussis dans une tâche, ce qui correspond à 5 essais par cible, présentés de façon aléatoire. Les tâches étaient exécutées dans des fichiers séparés de 40 essais réussis.

Dans les deux tâches, quatre périodes ou époques étaient définies à l'intérieur d'un essai. La première époque, appelée époque de maintien dans la cible centrale (CHT), finissait quand la cible périphérique apparaissait. L'intervalle entre l'apparition de la cible périphérique et le premier changement significatif de force appliqué sur le manipulandum dans les deux tâches est appelée temps de réaction (RT). L'époque de force dynamique (DFT) se terminait ensuite quand le curseur se stabilisait à un niveau de force constant dans la tâche isométrique. L'époque équivalente de mouvement (MT) dans la tâche de mouvement se terminait quand le pendule se stabilisait à une position spatiale constante dans la cible périphérique. La période de maintien dans la cible périphérique (THT) commençait alors et se terminait à la fin de l'essai.

### **Cueillette des données**

Un cylindre d'enregistrement a été implanté chez le singe par-dessus l'aire 5 du cortex pariétal et le cortex moteur primaire à l'aide de techniques chirurgicales standards aseptisées et de coordonnées stéréotaxiques (Sergio et Kalaska, 1997, 1998, 2003).

Pour enregistrer l'activité des cellules individuelles des aires concernées durant l'exécution des tâches, des techniques conventionnelles ont été utilisées (Kalaska et al., 1989). Ainsi, une micro-électrode de platine-iridium isolée de verre a été utilisée et insérée dans le cortex pour isoler une cellule. La cellule isolée était observée dans la tâche pour vérifier si elle était active et directionnelle. La réponse passive de chaque cellule a également été évaluée, quand cela était possible, pour déterminer l'afférence périphérique de la cellule. Si une cellule répondait aux mouvements passifs ou actifs des articulations proximales controlatérales sans répondre à des afférences plus distales et que la cellule était directionnelle dans au moins une des deux tâches, la cellule était enregistrée et utilisée dans les analyses ultérieures. Plusieurs cellules ont cependant été enregistrées et n'ont pas été retenues car elles ne répondaient finalement pas à tous ces critères.

Vers la fin des enregistrements dans chaque cylindre, de petites lésions électrolytiques ont été effectuées (5-20  $\mu$ A, 10 sec) dans des pénétrations sélectionnées. À la fin de l'expérience, le singe était profondément anesthésié avec des barbituriques puis perfusés avec une solution saline, du paraformaldéhyde et du sucrose. Des tiges ont ensuite été insérées dans le cortex à des coordonnées connues pour délimiter les aires dans lesquelles des cellules ont été enregistrées. Le cortex a finalement été sectionnée pour permettre la localisation des pénétrations marquées.

L'activité de 14 muscles proximaux du bras du singe a également été enregistrée lors de sessions d'enregistrements différentes des enregistrements cellulaires. Dans chaque session d'enregistrement d'EMG, deux muscles étaient implantés de façon non permanente avec des paires d'électrodes constituées de fil d'acier inoxydable à un brin isolé au Teflon. Le signal enregistré a été amplifié (1000-5000 fois), rectifié et intégré (fenêtres de 5 msec) et digitalisé en temps réel à 200 Hz.

### **Analyse des données**

Une analyse de variance non-balancée à mesures répétées (ANOVA) a été utilisée pour vérifier si le taux de décharge moyen des cellules durant les époques RT, MT et THT montrait un effet significatif de tâche, de direction et une interaction entre la direction et la tâche ( $p < 0,01$ , programme 5V, *BMDP Statistical Software, Los Angeles, CA*). Un test  $\chi^2$  a confirmé si les effets étaient différents entre les époques.

L'écart dynamique relié à la direction de l'activité des cellules à travers les huit directions d'efférence motrice a été déterminé pour comparer le niveau d'activation général des cellules entre les deux tâches. Pour chaque cellule, l'écart dynamique a été défini comme la différence entre la décharge moyenne maximum et minimum parmi les huit directions efférentes dans chaque tâche.

Pour comparer les résultats de cette analyse entre les cellules de l'aire 5 et de MI, une analyse des rapports de contraste a été effectuée. Les valeurs de ce rapport ont été calculées à partir de l'écart dynamique (DR) obtenue pour les tâches de mouvement (mvt) et isométrique (iso) durant l'époque THT avec l'équation suivante :

$$\text{rapport de contraste} = (\text{DR mvt} - \text{DR iso}) / (\text{DR mvt} + \text{DR iso})$$

Les valeurs obtenues se situaient entre -1 et +1 et ont été regroupées en 10 groupes de 0,2 unités. Les deux distributions obtenues ont ensuite été comparées entre elles avec le test de Kolmogorov-Smirnov (KS) ( $p < 0,05$ ). La déviation par rapport à une activité égale dans chaque tâche (ie rapport de contraste égal à 0,0) a aussi été vérifiée pour chaque distribution (t-test,  $p < 0,05$ ).

Pour comparer l'incidence de la directionnalité significative des cellules entre les tâches, les cellules directionnelles, déterminées par une analyse non paramétrique du biais directionnel de l'activité par échantillonnage aléatoire des données (« bootstrap », Sergio et Kalaska, 1998, 2003)), ont été comptées et un test  $\chi^2$  a été effectué. Pour vérifier si la directionnalité des cellules était uniforme à travers la population de cellules, un test appelé *Rao's spacing test* a été fait sur chaque distribution des directions préférées de la population de cellules (Batschelet, 1981).



De plus, pour décrire le profil temporel de la directionnalité instantanée apparente de chaque cellule durant chaque essai, une analyse appelée fenêtre glissante (*sliding-window*) a été réalisée durant les tâches de mouvement et isométrique. Tous les essais de chaque tâche ont été alignés sur le premier changement dans le moment de force. Des fenêtres de 50 msec, avancées par coups de 10 msec ont été définies, commençant 400 msec avant et finissant 1200 msec après le premier changement de force. L'activité momentanée moyenne de la cellule a été calculée pour chaque direction dans chaque fenêtre (Georgopoulos et al., 1982; Sergio et Kalaska, 1998; Coe et al., 2002). La direction préférée (PD) de l'activité a été calculée dans chaque fenêtre, grâce à des méthodes standard (Sergio et Kalaska, 1998). Une procédure non paramétrique du biais directionnel de l'activité par échantillonnage aléatoire des données (« bootstrap ») a ensuite été utilisée pour évaluer si l'activité de la cellule dans chaque tâche était significativement directionnelle dans un intervalle de confiance de 95 % (Crammond et Kalaska, 1996, 2000; Sergio et Kalaska, 1998, 2003; Sergio et al., 2004).

Pour évaluer le signal directionnel net à chaque instant au niveau de la population de cellules, une analyse des vecteurs de population a été réalisée. Pour cette analyse, l'activité momentanée des cellules a été calculée dans des fenêtres ne se chevauchant pas. La PD apparente d'une cellule peut changer à chaque fenêtre, en partie parce que la nature stochastique de l'activité est accentuée quand elle est examinée sur de si courts intervalles de temps. De plus, dans plusieurs cas, la directionnalité apparente des cellules de MI change

dramatiquement durant l'époque MT de la tâche de mouvement (Sergio et Kalaska, 1998; Sergio et al., 2004). Ceci soulève la question suivante : comment identifier l'influence directionnelle présumée d'une cellule individuelle à un certain moment dans le temps et quelle sera sa contribution dans l'évolution du signal de la population?

Pour répondre à cette question, nous avons présumé que cette influence directionnelle sur l'efférence motrice périphérique demeure constante, du moins pour une période de temps beaucoup plus longue que la durée d'un essai de la tâche. Nous avons observé que la directionnalité apparente des muscles et des cellules de MI était généralement similaire entre les tâches isométrique et de mouvement durant les époque RT et surtout THT. Puisque cette dernière époque dure plus longtemps que l'époque RT, nous avons décidé que cette époque donne une meilleure estimation de la directionnalité générale de la cellule. Ainsi, nous avons calculé la direction préférée des cellules de MI en utilisant la décharge moyenne de chaque cellule durant l'époque THT dans chaque tâche. Cette PD a été utilisée comme la PD canonique de la tâche correspondante. Pour les cellules de l'aire 5 du CPP, nous avons adopté la même convention. Cependant, puisque ces cellules étaient typiquement davantage actives durant le mouvement du bras, la PD de chaque cellule a été calculée durant l'époque MT ou DFT au lieu de THT. Indépendamment de la directionnalité apparente de chaque cellule dans chaque fenêtre de 20 msec, la contribution de cette cellule au signal de vecteur de population était basée sur sa PD durant l'époque MT ou DFT de la tâche correspondante. L'ampleur et le

signe de cette contribution pour une efférence motrice donnée à un moment donné étaient déterminés par le changement dans l'activité de la cellule pour cette direction efférente particulière par rapport à la grande moyenne de l'activité de la cellule à travers toutes les directions du mouvement dans une fenêtre particulière.

## CHAPITRE III

**Article 1:** Parietal area 5 activity is more strongly related to the kinematics than the dynamics of motor output during arm-reaching and isometric-force tasks

## Déclaration des coauteurs de l'article

### 1. IDENTIFICATION DE L'ÉTUDIANT ET DU PROGRAMME

*Nom :* Catherine Hamel-Pâquet

*Sigle et titre du programme:* Sciences neurologiques (2-530-1-0)

### 2. DESCRIPTION DE L'ARTICLE

*Auteurs :* Catherine Hamel-Pâquet, Lauren Sergio et John Kalaska

*Titre:* Parietal Area 5 activity is more strongly related to the kinematics than the dynamics of motor output during arm-reaching and isometric-force tasks

*Journal:* sera soumis au Journal of Neurophysiology

*date :* juin 2004

### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Catherine Hamel-Pâquet** inclure cet article dans son **mémoire de maîtrise** qui a pour titre **Comparaison de la décharge de cellules dans l'aire 5 du cortex pariétal postérieur et le cortex moteur primaire dans des tâches motrices.**

Lauren Sergio

10 juin 2004

John Kalaska

10 juin 2004

Coauteur

Signature

Date

## **Contribution personnelle à cet article**

J'ai contribué à de nombreux aspects de cet article.

L'étude que j'ai réalisé correspond à la suite et à la conclusion de l'étude commencée par Lauren Sergio dans le même laboratoire il y a plusieurs années. Dre Sergio avait effectué des enregistrements chez un singe dans le cortex moteur primaire. Elle avait également enregistré quelques cellules dans le cortex pariétal. Cependant, le nombre de cellules était trop petit dans cette dernière région pour procéder à des analyses plus exhaustives. Mon rôle a donc d'abord été d'entraîner un deuxième singe dans les deux tâches avec le bras droit avant de débiter les enregistrements et avec le bras gauche entre les deux derniers cylindres d'enregistrement, avec l'aide de Lyne Girard, la technicienne du laboratoire de John Kalaska. Ensuite, j'ai effectué des enregistrements dans le cortex moteur primaire de ce singe, pour augmenter la taille de l'échantillon de cellules de cette aire. J'ai participé activement aux analyses concernant cette région. Finalement, j'ai effectué des enregistrements dans l'aire 5 du cortex pariétal de ce même singe et je me suis occupée de toutes les analyses concernant cette région.

Ainsi, j'ai réalisé les enregistrements de 98 cellules du cortex moteur primaire chez un singe, ce qui correspond à un cylindre d'enregistrements. 44 de ces cellules ont été conservées dans les analyses et sont incluses dans cet article. J'ai également réalisé les enregistrements de 92 cellules de l'aire 5 du cortex

pariétal postérieur dans deux cylindres chez le même singe, dont 66 ont été conservées dans les analyses et sont incluses dans cet article. Les autres cellules proviennent du premier singe et ont été enregistrées par Lauren Sergio.

De plus, j'ai participé à toutes les analyses qui ont été effectuées à partir des données enregistrées, pour MI et l'aire 5. Plusieurs programmes d'analyse étaient existants, mais j'ai dû les adapter pour pouvoir analyser mes propres données. J'ai également combiné ces données avec celles obtenues précédemment. J'ai aussi contribué aux modifications faites sur plusieurs des programmes pour permettre une analyse plus juste et précise des données. Ensuite, j'ai dû effectuer plusieurs analyses pour lesquelles il n'y avait pas de programme existant. J'ai donc construit quelques nouveaux programmes et j'ai activement participé à celles de certains autres. J'ai également réalisé tous les tests statistiques qui figurent dans cet article. Ainsi, j'ai été impliquée dans toutes les analyses qui figurent dans cet article.

Lors de la rédaction de l'article, j'ai écrit, sous la supervision de John Kalaska, toutes les sections de cet article. De plus, j'ai généré toutes les figures figurant dans cet article à partir des analyses que j'avais préalablement effectuées. J'ai participé activement à la finition des figures, avec l'aide de Lyne Girard et de Nadine Michaud, les techniciennes du laboratoire de John Kalaska.

Parietal area 5 activity is more strongly related to the kinematics than the dynamics of motor output during arm-reaching and isometric-force tasks

Catherine Hamel-Pâquet, Lauren E. Sergio and John F. Kalaska

Centre de Recherche en Sciences Neurologiques, Département de Physiologie,  
Faculté de Médecine, Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-  
Ville, Montréal, Québec, Canada, H3C 1J7

Short title : Area 5 correlates of kinematics and dynamics

Number of text pages : 39

Number of figures: 11

Number of tables: 2

Abstract: 262 words

Introduction: 1 065 words

Discussion: 2693 words

Corresponding author: J. F. Kalaska

Centre de Recherche en Sciences Neurologiques,  
Département de Physiologie, Faculté de Médecine,  
Université de Montréal, C.P. 6128, Succursale Centre-Ville,  
Montréal, Québec, Canada, H3C 3J7

Tel. : (514) 343-6349, Fax : (514) 343-6113

e-mail : kalaskaj@physio.umontreal.ca



## Abstract

Many single-neuron recording studies have examined the degree to which the activity of primary motor cortex (MI) neurons is related to the kinematics and dynamics of various motor tasks. This has not been explored as extensively for arm movement-related neurons in posterior parietal cortex area 5. We recorded the activity of 78 proximal-arm-related cells in area 5 of two monkeys while they performed either limb movements toward eight targets on a horizontal plane against an inertial load, or generated isometric forces in the same eight horizontal directions. In the isometric task, the forces increased monotonically during movement, while in the movement task, they showed a rapid initial increase in forces in the direction of movement, followed by a transient reversal of forces as the hand approached the target. The time course of electromyographic activity of proximal arm muscles paralleled the force profiles in both tasks. Unlike the muscles, most area 5 cells were more strongly active in the movement task than in the isometric task. Furthermore, area 5 cells were directionally tuned for the direction of movement or the final arm postures in the movement task. However, their activity did not reflect the transient reversal of output forces during movement. In contrast, MI cell activity recorded in the same tasks was typically strong in both tasks and reflected the time course and directionality of force outputs in both tasks, including the transient reversal of forces in the movement task. These results show that area 5 cells are less strongly related to the time course of task dynamics than MI during isometric and arm-movement tasks.

**Keywords:**

Monkey, reaching task, isometric, arm-movement, dynamics, kinematics, motor control, primary motor cortex, area 5, posterior parietal cortex.

## Introduction

Many behavioral studies (Morasso, 1981; Abend et al., 1982; Soechting and Flanders, 1989 a, b; Gordon et al., 1994 a, b; Krakauer et al., 2000; Bhat and Sanes, 1998) suggest that reaching movements are first planned and represented in terms of their extrinsic spatial kinematics (eg. target location, directions, handpath, etc.). To execute the planned movement, many hypotheses presume that the reach plan in spatial kinematic parameters is subsequently converted into a representation of the causal dynamics or kinetics (eg. forces, joint torques, etc.) necessary to determine the required muscle activity patterns. The nature of these representations and of any intervening transformations, as well as the neural populations that are involved in these operations all continue to be the topic of vigorous debate.

The primary motor cortex (MI) and area 5 of the posterior parietal cortex are both involved in the control of arm movements. MI is generally assumed to play a prominent role in generating the final cerebral cortical motor output command (Evarts, 1968, 1969; Hepp-Reymond et al., 1978, 1999; Cheney et Fetz, 1980, Lemon et al. 1986). In contrast, area 5 may contribute to the sensorimotor guidance of motor behavior, including the integration of sensory information (Kalaska et al., 1990, 2003; Caminiti et al., 1998, 1999; Battaglia-Mayer et al., 2001; Colby and Goldberg, 1999; Graziano and Gross, 1998; Graziano et al., 2000; Ferraina et al., 2001) and sensorimotor transformations implicated in the planning of movement (Kalaska, 1996; Kalaska et al., 1990, 2003; Andersen et

al., 1997, Snyder et al., 1997; Batista et al., 1999; Battaglia-Mayer et al., 2001, 2003; Andersen and Buneo, 2002; Buneo et al., 2002).

Electrophysiological studies have shown that MI cell activity is modulated by task dynamics (Evarts, 1968, 1969; Hepp-Reymond et al., 1978, 1999; Thach, 1978; Cheney et Fetz, 1980, Lemon et al. 1986, 1998; Maier et al., 1993; Li et al., 2001). Evarts (1969, 1975) showed that the discharge of many individual MI neurons, but not all, was modulated by changes in forces and muscular contractions rather than by the displacement of the joints in isometric and movement tasks. Cheney and Fetz (1980) confirmed these results and observed that the activity of many MI cells was more closely related to the torque trajectory than the displacement or velocity of movement. Many studies have shown that MI corticomotoneurons directly facilitated electromyographic activity (Cheney and Fetz, 1980; Fetz and Cheney, 1980; Lemon et al., 1986, 1998; Maier et al., 1993; McKiernan et al., 1998). Furthermore, Li et al. (2001) observed that the apparent preferred direction of MI neuronal activity shifted during motor learning and matched the shift in directional tuning of muscular activity in a force-field adaptation task. Hepp-Reymond and colleagues (1978, 1999) also found that the firing rate of MI cells was correlated with force, but that the scaling of activity with force was context-dependent.

Other studies have shown that MI cells are also modulated by the kinematics of motor output (Georgopoulos et al, 1982; Kalaska et al., 1989; Schwartz et al., 1988; Moran and Schwartz, 1999; Reina et al., 2001; Caminiti et al., 1990, 1991;

Scott and Kalaska, 1995, 1997). MI cells are influenced by the direction in which the movement is made (Georgopoulos et al., 1982, Caminiti et al. 1990, 1991). In particular, Schwartz and colleagues showed that MI cells are modulated by the kinematics of movement (instantaneous direction and speed) in two and three-dimensional arm-movement tasks (Schwartz et al., 1988; Moran and Schwartz, 1999; Reina et al., 2001). Finally, in a task that dissociated dynamics from kinematics by the application of external forces during a reaching task, Kalaska et al. (1989) observed that the activity of MI cells was modulated by the direction in which the arm was pulled by the external forces, by the direction of movement and by the posture of the arm.

In contrast, area 5 cell discharge was highly modulated by the direction of movement and by the posture of the arm in reaching tasks (Kalaska et al., 1990; Battaglia-Mayer et al., 2001, Ferraina et al., 2001; Mascaró et al., 2003), but was much less influenced by external forces during posture and arm movement (Kalaska et Hyde, 1985; Kalaska et al., 1990). Ashe and Georgopoulos (1994) found that area 5 activity was most strongly correlated to the direction and velocity of movement but poorly correlated to movement acceleration, which is the kinematic parameter most closely correlated to movement forces through the newtonian laws of motion. Similarly, after testing different regression models, Lacquaniti et al. (1995) concluded that static postural relations accounted for most of the task-related activity of cells in a three-dimensional reaching task. In another study, however, Boline and Ashe (1998) reported that

area 5 cells, as well as MI cells, were both modulated to similar degrees by the level of force exerted by an animal during an isometric task.

To reexamine the question of the nature of motor output representations in the motor cortex, Sergio and Kalaska (1998; Sergio et al., 2004) studied the activity of MI cells during two tasks especially designed to dissociate kinematics from dynamics of motor output. The monkey had to displace a cursor on a screen from a central target to one of eight peripheral targets by moving a weighted handle (movement task) or applying forces to a fixed handle (isometric task). Sergio and Kalaska (1998; Sergio et al., 2004) observed that the activity of MI cells differed between the two tasks and showed changes in their response time course that paralleled the differences in the temporal patterns of forces in the two tasks. These results complement the previous study (Kalaska et al., 1989) in which external forces were applied at the hand during reaching movements.

In the present study, we recorded the activity of area 5 cells while the monkey performed the same isometric and movement tasks. If parietal cells are primarily processing information about movement kinematics as suggested by an earlier study (Kalaska et al., 1990), area 5 cells should be active and covary with movement direction and static postures in the movement task, but should not show activity that covaries with the moment-to-moment changes in forces during movement. Furthermore, area 5 cells should be significantly less active and less directionally tuned in the isometric task, which involves only minor

changes in arm geometry and no displacement of the hand. The results of this study have been reported in preliminary form (Hamel-Pâquet et al., 2002, 2003).

## Methods

### *Task apparatus*

Two juvenile male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*, A: 3.4-6.1 kg, B: 3.7-7 kg) were trained to perform an isometric-force task, and an arm-movement task against an inertial load. In the isometric task, the manipulandum was a rigid handle attached to a 6-df force/torque transducer (Assurance Technologies, F3/T10 system) fixed at waist level 20 cm in front of the monkey. The monkey generated 1.5 N force ramps in different directions. In the movement task, an identical handle/force transducer assembly was installed in a box at the free end of a 1.6 m long weighted pendulum, the transducer and box weighed 1.3 kg and the pendulum itself weighed a further 1.3 kg. To hold the pendulum at the peripheral targets, the monkey exerted a static horizontal force ranging between 0.75 and 1.2 N. To localize the position of the free end of the pendulum in x-y position in the horizontal workspace of the task, the stylus of an ultrasonic digitizer was attached to the pendulum base and its spatial location was sampled at 55 Hz (0.1 mm resolution; Science Accessories Corp. G-P9). The spatial location of the monkey's hand in the isometric task and its starting position in the movement task were identical.

A cursor on a computer monitor positioned at eye level, 60 cm in front of the monkey, gave continuous visual feedback to guide task performance. In the isometric task, cursor position corresponded to the current force the monkey exerted with its hand on the rigid handle in the x-y (horizontal) plane. In the movement task, cursor position corresponded to the x-y position of the free end of the pendulum in the workspace (for more details, see Sergio and Kalaska, 1998, Sergio et al., 2004). Forces applied to the pendulum handle in the x-y plane were measured by the force transducer installed in the pendulum handle during the movement task but were not used to control the cursor position on the monitor, unlike in the isometric task. Vertical (z axis) forces were measured in both tasks and controlled so that they remained within a small range about the horizontal plane of each task (Sergio and Kalaska, 1998, 2003; Sergio et al., 2004).

### *Behavioral tasks*

A circle representing the central target first appeared on the monitor at the start of each trial. The monkey generated a small static force of 0.3 N on the rigid handle (isometric task) or pushed slightly on the pendulum (movement task) away from its body to hold the cursor in the central target for a variable period of time ( $2,000 \pm 500$  msec). After this initial hold period, the central target disappeared and one of eight peripheral targets arrayed in a circle around the central target appeared. The eight targets were spaced at  $45^\circ$  intervals, starting from the right, at  $0^\circ$ . The monkey generated the isometric force or the arm



movement required in the horizontal plane to displace the cursor from the center to the peripheral target and held it there for 2 s to receive a liquid reward. One data file comprised a total of 40 successful trials of one of the tasks, corresponding to 5 trials to each target, in a randomized-block design. The two tasks were performed in separate consecutive files of 40 trials. The order in which the tasks were performed varied from cell to cell. In a number of cells, duplicate files of each task were collected to verify the stability of cell activity.

In both tasks, four behavioral trial periods were defined. The first epoch, called center hold time (CHT), ended when the peripheral target appeared. The interval between the appearance of the peripheral target and the first significant change in force applied to the manipulandum in both tasks was called reaction time (RT). The dynamic-force time epoch (DFT) ended when the cursor stabilized at a constant force level in the isometric task. The equivalent movement time epoch (MT) ended when the pendulum stabilized at a constant spatial position (movement task) in the peripheral target. The target hold time (THT) epoch corresponded to the remaining period of static hold in the target circle.

### *Data collection*

The monkeys were implanted with a recording cylinder over area 5 of the posterior parietal cortex using standard aseptic surgical techniques and stereotaxic coordinates. These same animals were also used for a parallel

study of MI cells activity in these same tasks (Sergio and Kalaska, 1997, 1998, 2003, Sergio et al., 2004).

To record the activity of single cells area 5 of posterior parietal cortex during the tasks, conventional techniques were used (Kalaska et al., 1989). A glass-insulated platinum-iridium microelectrode was used and advanced through the cortex to isolate a cell. The cell was tested in the task to see if it was active and directionally tuned. The passive response of each cell was then tested, if possible, to determine the peripheral input of the cell. If a cell responded to active or passive movements of the contralateral proximal joints but not to more distal inputs and was directionally tuned in at least one of the tasks, it was recorded and used for further analysis.

Near the end of data collection in each cylinder, small electrolytic lesions were made (5-20  $\mu$ A, 10 sec) in selected penetrations. When the experiment was finished, the monkeys were deeply anesthetized with barbiturates and perfused with buffered saline and formalin for monkey A or with saline, paraformaldehyde and sucrose for monkey B. Pins were inserted into the cortex at known grid coordinates to delimit the areas from which cells were recorded. The cortex was sectioned to permit localization of the marked penetrations.

Activity was recorded from a total of 16 proximal-arm muscles in both monkeys in recording sessions separate from the neural recordings. In each EMG recording session, two muscles were implanted percutaneously with pairs of

Teflon-coated single-stranded stainless steel wires. The recorded signal was amplified (1000-5000x), rectified, integrated (5 msec bins) and digitized on-line at 200 Hz.

### *Data analysis*

An unbalanced repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to test for a significant main effect of task, direction and direction-task interaction on the mean cell discharge rate during RT, MT and THT epochs ( $p < 0.01$ , 5V program, BMDP Statistical Software, Los Angeles, CA). A  $\chi^2$  test assessed if the effects were different between epochs ( $p < 0.05$ ).

The direction-related dynamic range of cell activity across the eight directions of motor output was determined to compare the overall level of activation of the cells between the two tasks. For each cell, the direction-related dynamic range was defined as the difference between the maximum and minimum mean discharge rates across the eight directions of output in a given task.

To compare these results between area 5 and MI, a contrast ratio analysis was performed. The contrast ratio values were calculated from the dynamic range values (DR) obtained for the movement (mvt) and the isometric (iso) tasks during the THT period using the following equation:

$$\text{contrast ratio} = (\text{DR mvt} - \text{DR iso}) / (\text{DR mvt} + \text{DR iso})$$

The values ranged from  $-1$  to  $+1$  and were binned in 10 groups of 0.2 units. The two resulting distributions were then compared to each other with a Kolmogorov-Smirnov (KS) test ( $p < 0.05$ ). Each distribution was also tested for a significant deviation from equal activity in each task (ie mean contrast ratio of 0.0) (t-test,  $p < 0.05$ ).

To compare the incidence of significant directional tuning of cells between tasks, the directionally tuned cells, determined by a bootstrap test, were counted and a  $\chi^2$  test was performed. To test if the directional tuning of the cells was uniform throughout the population, a Rao's spacing test was done on the distribution of the PDs of the sample population (Batschelet, 1981).

In addition, to describe the time-varying profile of the apparent instantaneous directionality of each cell on a trial-by-trial basis, a sliding-window analysis was performed for the isometric and movement tasks. Spike data were aligned to the moment of force onset for all trials in each task. Windows of 50 msec duration were defined and advanced by steps of 10 msec, beginning 400 msec before force onset and ending 1200 msec after force onset. The momentary mean activity of the neuron was calculated for each direction in every window, using spike counts and partial spike intervals (Georgopoulos et al., 1982; Sergio and Kalaska, 1998; Coe et al., 2002). The preferred direction (PD) of the activity was calculated in each window, using standard methods (Sergio and Kalaska, 1998, 2003). A bootstrapping procedure was then used to evaluate if cell activity in each window was significantly directionally tuned with a confident interval of

95 % (Crammond and Kalaska, 1996, 2000; Sergio and Kalaska, 1998, 2003; Sergio et al., 2004).

To evaluate the moment-to-moment net directional signal at the population level, a population-vector analysis was performed. For this analysis, momentary cell activity was calculated in 20 msec non-overlapping windows, after all single-trial data were aligned to force onset. The apparent PD of a cell can change from window to window, in part because the stochastic nature of cell activity is accentuated when examined at such short time intervals. Furthermore, the apparent directionality of MI cells often changed dramatically during the MT epoch of the movement task (Sergio and Kalaska, 1998, Sergio et al., 2004). This raises the question of how to identify the presumed directional influence of a given cell on motor output at a given moment in time, and thus its contribution to the evolving population signal.

To address this question, we made the assumption that this directional influence on peripheral motor output remains stationary, at least over the time frame of single trials and single datafiles. We observed that the apparent directional tuning of muscles and single MI cells was generally similar between isometric and movement tasks during the RT and especially the THT epochs. Since the THT epoch is substantially longer than the RT epoch, we decided that this would give a better estimate of the overall directional tuning of the cell. Therefore, we calculated the preferred direction of the MI cells using the average discharge of each cell during the THT epoch in each task, and used it as the canonical PD of

the cell for the corresponding task. We adopted this convention for the analysis of MI activity (Sergio et al., 2004), and retain it here for the parietal cortex neurons. However, because parietal cortex cells were typically most active during the dynamic (MT or DFT) phase of each task, the PD of each cell was calculated during MT or DFT. Irrespective of the apparent directional tuning of the cell in a given 20 msec time window, its presumed contribution to the population-vector signal was based on its PD during the MT or DFT of the corresponding task. The strength and sign of this contribution for a given motor output at a given moment in time was determined by the change in activity of a cell for that particular output direction of movement relative to the grand mean of the cell's activity across all directions in that particular window.

## Results

### *Measured forces exerted at the hand against the task manipulandum*

Forces were measured at the hand while the monkey performed the movement and the isometric tasks. In the isometric task, forces were monotonically increasing ramps directed at the target, that rose progressively and smoothly up to a stable force maintained throughout the remainder of the trial (fig. 2). In the movement task, the monkey made corresponding monotonic ramp displacements of the arm toward targets. However, the forces applied by the hand showed a more complex "triphasic" pattern. An initial accelerative force was directed toward the targets, followed by a transient rapid reduction and

change in direction of exerted force of almost  $180^\circ$  near the peak of velocity to slow the handle as it approached the target. This was followed by a second reversal of force directed so that it again pointed in the direction of the target. This latter force was sustained for the remainder of the trial to hold the mass of the pendulum over the target against the force of gravity.

### *Muscle activity*

Muscle activity was recorded from a total of 57 sets of EMG records collected from 16 proximal-arm muscles in each monkey (see Sergio and Kalaska, 2003 for more details). The distribution of the preferred directions of the muscles was uniform in all epochs (Rao's spacing test,  $p < 0.05$ ). The profile of activity of muscles appeared to parallel the differences in force profiles in both tasks. For almost all the muscles studied, as in the medial deltoid (fig. 2), the electromyographic activity changed monotonically during force-ramp generation and was directionally tuned in the isometric task (fig. 2A). In the movement task, in contrast, the electromyographic activity showed a reciprocal "triphasic-burst pattern" in the movement task, including a brief reduction or pause in activity during movement in the directions in which the muscle was an agonist, and a delayed burst during movement in direction in which the muscle acted as an antagonist (fig. 2B). These transient changes in EMG activity were not seen in the isometric task (Sergio and Kalaska, 1998; Sergio et al., 2004). In these highly practiced animals, EMG activity was characterized predominantly by

reciprocal activation of antagonist muscles in both tasks, with little evidence of extended periods of coactivation of antagonist muscles.

#### *Parietal area 5 neuronal activity*

Cell activity was recorded in posterior parietal area 5, in the intraparietal sulcus of two monkeys (fig. 3). Seventy-eight area 5 cells that were directionally tuned in at least one task and that were related to the proximal arm were included in the sample. A large number of other task-related cells were tested in the two tasks, but could not be held long enough to collect complete data files in both tasks, and so are not presented here. However, their properties were similar to those of the neurons reported in this paper. A few of the most rostral and medial penetrations in the left hemisphere of monkey B may have encroached on area 2 of SI. However, the cytoarchitectonic border between area 5 and area 2 is difficult to determine on cresyl-violet stained sections. The large majority of cells were recorded in penetrations made in the medial bank of the IPS, ie clearly in area 5.

The most striking finding overall was that many area 5 cells, unlike the case in MI (Sergio et al., 2004), were significantly more active in the movement task than in the isometric task (fig. 4).

Area 5 cells showed a continuum of temporal response properties in the movement task. However, most cells could be classed into one of three general



temporal response profiles, that were identified on the basis of their activity in the movement task (fig. 4, table 1). Phasic cells (33/78 cells, 42%) showed a phasic burst primarily during movement in their preferred direction (fig. 4A), tonic cells (23/78 cells, 30%) showed a simple ramp or step increase in their tonic rate beginning at the onset or during movement and sustained until the end of the trial (fig. 4B), and phasic-tonic cells (16/78 cells, 21%) showed an initial phasic burst followed by tonic activity without an intervening pause in activity (fig. 4C). In addition, "Reversal" neurons (5/78 cells, 6%) showed an initial phasic burst at the onset of movement in one direction and a late ramp increase in activity during target hold time in the opposite direction (not shown; Kalaska et al., 1990). One cell showed a modest "triphasic burst pattern" (1/78 cells, 1%). In the isometric task, many area 5 cells were relatively inactive (35/78 cells, 45%; fig. 4 A,B,C). Other cells were active in the task and showed phasic (25/78 cells, 32%), tonic (15/78 cells, 19 %) or phasic-tonic (3/78 cells, 4%) patterns.

An ANOVA assessed the effect of task and direction on cell discharge (Table 2). The results obtained for the Wald test show differences in cell discharge between the two tasks (main effect of task) during both RT (40/78 cells, 51 %), MT (56/78 cells, 72 %) and THT (49/78 cells, 63 %). Cell discharge was also influenced by the direction of movement across tasks (main effect of direction) during RT (48/78, 62%), MT (67/78 cells, 86%) and THT (68/78 cells, 87%). Furthermore, far more cells showed differences in directional properties between the two tasks (task-direction interaction) in MT (61/78 cells, 78%) and THT (62/78 cells, 80%) than in RT (28/78 cells, 36%). These latter results indicate

that area 5 cells tended to show progressively different responses between the two tasks as time progressed in the trials. For the three effects studied, the proportion of cells showing a significant effect was different between epochs ( $\chi^2$ ,  $p < 0.05$ ).

#### *Dynamic range and contrast ratio analysis*

A main effect of task and the task-direction interaction can be caused by a difference in the overall level of activity between the two tasks. To assess this possibility, we compared the direction-related dynamic range (see Methods) of cell activity for different directions of motor output in the movement and the isometric tasks (fig. 5), for all three trial epochs. The scatter plots showed that most of the data points fall below the diagonal identity line, indicating a larger direction-related dynamic range in the movement task than in the isometric task for most cells. The slope of the regression function was far below 1.0 in each trial epoch.

To further compare the differences in responses of area 5 cells in both tasks, a contrast ratio analysis was performed (fig. 6). The contrast ratio values were calculated from the dynamic range values obtained for the two tasks during the RT (A), MT (B) and THT (C) periods (see *Methods* for details). The values ranged from -1 to +1, with a value of -1 meaning that the cell was only active in the isometric task and +1 signifying that the cell was only active in the

movement task. For the parietal cells, the distribution on average shifted significantly toward +1 for the three epochs (mean significantly different from 0.0, t-test,  $p < 0.05$ ), which further demonstrates that area 5 cells were systematically more active in the movement task than in the isometric task.

A contrast ratio analysis was also performed on MI cell activity (Sergio et al., 2004, figure 6). Whereas the distributions of ratios of area 5 cells shifted toward +1 for the three epochs, the distributions for of MI cells tended to shift toward -1 for RT and MT/DFT epochs (significantly different from 0.0, t-test,  $p < 0.05$ ), signifying that the dynamic ranges of MI cells were on average larger during the isometric than the isometric task for these two epochs. For the THT epoch, the distribution tended toward +1, as for the parietal cells. For all the three epochs, the distributions of contrast ratios of area 5 and MI cells were significantly different (KS test  $< 0.05$ ).

#### *Temporal analysis of single-cell directionality*

Another potential cause of a task-direction interaction is a change in the directional tuning of the cells. To examine this possibility, we first compared the incidence of the directional tuning of cells between the two tasks in each of the three epochs. More area 5 cells were significantly directionally tuned (bootstrap test), for the three epochs, in the movement task (RT: 33/78, 42%, MT: 66/78, 85 %, THT: 62/78, 80 %) than in the isometric task (RT: 11/78, 14 %, MT: 34/78, 44%, THT: 35/78, 45 %). The proportion of cells directionally tuned between the

two tasks was significantly different for each of the three epochs ( $\chi^2$  test,  $p < 0.05$ ). The distribution of the PDs calculated from the mean activity during the entire RT (A), MT (B) and THT (C) epochs, as assessed by a Rao's spacing test, was uniform in both tasks for significantly tuned cells during MT and THT epochs (fig. 7, Rao's spacing test,  $p < 0.05$ ). During the RT epoch, the distribution was non-uniform for the movement task.

To look more closely at the temporal response pattern of activity of single cells in each task, a sliding-window analysis was performed that gives information about the temporal evolution of the apparent instantaneous PD of a single cell. A bootstrap test was also applied to evaluate if cell activity was significantly directionally tuned in each time window. For the cell shown in figure 4C, the directionality of activity in the movement task remained relatively constant and was significant from the beginning of the movement to the end of the trial (fig. 8A). In contrast, in the isometric task, the cell was not significantly tuned at any given moment for almost the entire trial (fig. 8B). Many cells showed this trend of a greater probability of directional tuning at a given moment in time in the movement task than in the isometric task.

To summarize this trend at the population level, the bootstrap test used in the preceding analysis was performed to test for the significance of directional tuning of cells in a given window in a given task (fig. 9). In both tasks, cells began to be directionally tuned prior to movement onset. By movement onset, however, nearly twice as many cells were directionally tuned in a 50 msec time

window in the movement task than in the isometric task and this difference persisted for the remainder of the trial.

### *Population-level analysis*

To see if the observations reported at the single cell level are reflected at the population level, two population analyses were performed.

In the first, population histograms were generated of the activity of all area 5 cells that were directionally tuned in a given epoch (fig. 10). Only the directional cells in a given epoch and task were included in the corresponding histogram. The histograms show that, in the movement task, the activity of the population of area 5 cells increased rapidly prior to movement or force onset. The activity then decreased to reach a plateau where it stayed until the end of the trial. In the isometric task, a similar pattern was observed but the discharge rate was much lower. The mean profile of forces applied on the task handles was also calculated while recording the activity of each population of cells and is shown in figure 10. The histograms of cell activity do not reflect the changes in the temporal patterns of forces between the two tasks. Note also the progressive change in the shape of the population histogram profile when the neural data are aligned to the PD calculated in different epochs. The population histograms appears to be predominantly phasic in the movement task when aligned to the PD during the RT epoch, and there is relatively little difference in late tonic activity at the end of the trials in the PD and opposite direction (fig. 10). The

initial phasic component becomes less prominent and less strongly directionally tuned, and a differential late tonic discharge becomes more evident as the activity is aligned to the PD during MT and then THT (fig. 10). Similar trends are seen for the data in the isometric task, but to a lesser degree.

Second, a population-vector analysis was performed, using the activity of the entire cell sample and was compared to the average temporal profile of forces applied to the rigid manipulandum in the isometric task, or the moving handle in the movement task (fig. 11).

The population-vector representation showed the moment-to-moment net directional signal generated by a population of seventy-eight area 5 parietal cells during arm movement and isometric-force tasks. Each vector represented the direction and the strength of the net population signal during a 20 msec sliding-window that was advanced in 20 msec steps. The population vector representation differed between the two tasks. In the movement task, there was a rapid increase in the length of the vectors prior to and during movement, and the vector length remained fairly constant for the remainder of the trial (fig. 11C). Furthermore, the direction of the vectors varied systematically and corresponded well with the direction of movement, even despite the relatively small cell sample size. The directionality of the vectors also remained fairly constant throughout the trial, reliably signalling the direction of movement or change in posture of the arm at all times. There was no evidence of a neural correlate of the complex time course and reverse in directionality of the output forces measured at the

hand during movement (fig. 11A). In contrast, in the isometric task, the population vector signal generated by cells was substantially smaller, but also tended to correspond to the direction of force output (fig. 11D). Very similar results and differences between the two tasks were observed when the population-vector analysis was repeated using the directional tuning of cells during the THT epoch (data not shown).

## Discussion

The major goal of this study was to study the relation of cell activity of parietal area 5 cells to the kinematics and dynamics of motor output during an arm-movement and an isometric-force task. The two tasks were designed to dissociate kinematics (eg. direction of movement, position, velocity) from dynamics (eg. direction and time course of forces, EMG patterns). The most salient finding of the present study was that area 5 cells were typically more active in the movement task than in the isometric task. Furthermore, in the movement task, their discharge was directionally tuned for the direction of movement and the final arm postures, which are kinematic parameters of movement. However, the activity did not reflect the changes in the temporal patterns of forces or muscular activity (dynamics). This is different from MI cell activity, that paralleled changes in forces and EMG activity (Sergio et al., 2004).

### *General patterns of activation of area 5 cells*

The discharge patterns of area 5 cells in this study showed that area 5 cells are more significantly directionally tuned in the movement task than in the isometric task. It was also observed that in the movement task, the activity of area 5 cells was modulated by the direction of movement and by the final spatial location of the hand or final arm posture. An ANOVA also confirmed these results and showed that the directional properties of cells were different for each of the two tasks. These results show that area 5 cells are modulated by task kinematics.

Other studies have also shown that area 5 cell activity covaries with movement kinematics (Kalaska and Hyde, 1985; Kalaska et al., 1990, 1992; Lacquaniti et al., 1995; Battaglia-Mayer et al., 2000, 2001; Ferraina et al., 2001; Caminiti et al., 1998). Kalaska et al. (1990) observed that during a reaching task, area 5 cells were influenced by the direction of movement. In a three-dimensional reaching task, Lacquaniti et al. (1995) also showed that area 5 cells were modulated by arm posture and target position. Other studies compared the activity of cells from areas P<sub>Ec</sub> and V6A during different reaching, saccade or fixation tasks and they observed that these cells were modulated by the direction of movement and the current position of the hand (Battaglia-Mayer et al., 2001; Ferraina et al., 2001).



### *Effect of forces and muscular activity on area 5 cells*

The isometric and movement tasks required the application of different patterns of force and of muscular activity and allowed us to observe how cells react to these changes. In the isometric task, the force applied at the hand increased gradually and monotonically during the displacement of the cursor toward the peripheral target and then remained stable up to the end of the trial (fig. 2, 4, 10, 11). In the movement task, the temporal pattern of forces was more complex and showed a rapid increase of forces at the beginning of movement, followed by a transient reversal of forces as the monkey approached the target. The muscular activity appeared to parallel changes in these patterns of forces. However, area 5 cell activity, except for one cell, did not follow the changes of the temporal pattern of forces and muscular activity in both tasks. The preferred direction of each cell, if it was directionally tuned in the movement task, was shown to be relatively constant throughout the trial in a sliding-window analysis. Furthermore, nearly half of the cells were not active in the isometric task, even though large directional forces and strong muscle activity were generated in that task. All these observations show that area 5 cells are less sensitive to changes in directionality of forces and muscular activity than they are to changes in movement kinematics.

Kalaska and Hyde (1985) also showed that external forces had relatively little effect on the activity of area 5 cells during the initial static hold period. Kalaska et al. (1990) obtained similar results in a task in which the monkeys had to

execute reaching movements while external forces were applied. In that particular task, 19 to 20 % of area 5 cells statistically almost insensitive to changes in forces during movement. Many other cells showed a modest variation of their activity with the different directions of external forces, mostly during the final static hold period, but these changes were of small amplitude. Furthermore, the changes in activity caused by the external loads were uncorrelated with the directional tuning of the cells for movement, and tended to cancel out at the level of area 5 population. Because this effect of modulation by forces was weak, the conclusion of that study was that single area 5 cells and their population-level were relatively insensitive to external forces

#### *Area 5 population activity*

To see if the observations made at the single cell level are reflected at the population level, we performed a population vector analysis. This analysis is useful to determine the net directional bias in the total distribution of activity in the sampled population of cells. In area 5, we found that, in the movement task, the activity of the population of cells gradually increased in the direction of the peripheral target. Then, the activity slightly decreased to reach a plateau which was maintained throughout the trial. This activity did not reflect changes in the patterns of forces. In the isometric task, the population was less active than in the movement task, but was still directional.

If area 5 cells are primarily signalling kinematic parameters of movement, why would half of the cells still be directionally tuned in the isometric task when no limb movements are planned or executed? A number of possibilities exist to account for the origin of the activity in the isometric task. This activity could partly reflect the fact that in that task, the hand and the arm are not completely rigid, which allowed for small movements or postural changes to be performed by slightly varying the position of the hand, the arm, the shoulder or the trunk while generating forces in different directions. Another explanation for the activity is that area 5 cells are often slightly modulated by forces, even if no neural correlates of the transient reversal of force direction were observed in the movement task (Kalaska et al., 1990). Area 5 also receives sensory inputs from primary somatosensory cortex (SI) and these inputs can respond to changes in muscular activity required to compensate for external forces (Prudhomme et al., 1994). It is also possible that area 5 cells are modulated by visual inputs which reflect directional movements of the cursor, as it has been shown in some studies (Battaglia-Mayer et al., 2001; Ferraina et al., 2001; Graziano et al., 2000). They may also be modulated by signals about current direction of gaze as the monkeys looked at different target locations or tracked the position of the cursor during the dynamic phases of each task (Batista et al., 1999; Battaglia-mayer et al., 2001; Buneo et al., 2002). However, these visual and oculomotor influences would be much weaker than any arm-movement related activity because the difference in activity between the two tasks is often substantial (fig. 4), while the visual feedback is the same. Finally, the population activity in the isometric task may reflect an abstract signal to generate a directional motor

output, even though no physical displacement of the arm is intended (Crammond and Kalaska, 1989; Ferraina and Bianchi, 1994; Snyder et al., 1997). During the delay period of a instructed-delay reaching task, area 5 cell activity was related to the direction in which the arm movement will be executed (Crammond and Kalaska, 1994), and predicted the rotation of the arm required to perform the task (Ferraina and Bianchi, 1994). In a different study, where monkeys had to perform either an arm movement or a saccade, Snyder et al. (1997) showed that cell activity was specific to the type of movement during a delay period, therefore reflecting the intention to perform the movement.

Therefore, at the population level as well as at the single cell level, the activity of area 5 cells seems to be modulated by the direction of the movement, the movement itself and the posture of the arm, which are all aspects of the kinematics of movement. However, cells are relatively insensitive to changes in temporal patterns of forces and muscular activity, which are defined here as parameters of task dynamics. These results suggest that area 5 cells are less modulated by movement dynamics than by movement kinematics, which agrees with previous studies (Kalaska and Hyde, 1985; Kalaska et al., 1990, 1992; Lacquaniti et al., 1995; Battaglia-Mayer et al., 2000, 2001; Ferraina et al., 2001; Caminiti et al., 1998).

### *Comparison between area 5 and primary motor cortex (MI) activity*

The results of the recordings performed in primary motor cortex (MI) of the same monkeys differed from those from area 5 presented here (Sergio et Kalaska, 1997, 2003; Sergio et al., 2004). During the movement task, many MI cells showed a complex “triphasic” temporal pattern of activity. In the isometric task, in contrast, the activity of most cells increased gradually and monotonically, preceded or not by an initial phasic overshoot. These profiles of activity paralleled the changes in forces and muscular activity, but were not identical to them (Sergio et al., 2004). Other MI cells did not show task-related changes in activity that paralleled the changes in forces and in muscular activity. Therefore, MI cells show a range of response properties. Some appear to reflect movement dynamics, but others are more closely related to other parameters of movement, including movement kinematics. These results are in agreement with other studies which showed that movement dynamics and kinematics are reflected in MI activity (Kalaska et al., 1989; Scott, 1997; Scott et Kalaska, 1997; Li et al., 2001). However, there was no evidence of a significant population of MI cells that were preferentially active in the movement task rather than in the isometric task, which was a common finding in area 5.

The comparison between area 5 and MI activity clearly shows that these two cerebral regions do not seem to be modulated in the same way by forces and muscular activity. However, both regions are modulated by the direction of motor output which the cursor is displaced and by the posture of the arm.

*Implication of area 5 and M1 in the organisation of motor control*

A current hypothesis of the functional organisation of motor control distinguishes between parameters of movement kinematics and movement dynamics. These two classes of parameters are also subdivided into extrinsic and intrinsic reference frames. Extrinsic parameters represent what is external to the body, such as spatial trajectories, the position, velocity and direction of movement of the hand in space and direction of hand-centered forces in space. Intrinsic parameters are referenced to parts of the body and, in the case of arm movements, depend on the position of limb segments relative to each other. Intrinsic parameters include joint-centered torques and muscle activity. Many current hypotheses suggest that the extrinsic kinematics of motor outputs must be planned before the intrinsic kinematics, which are then used to determine movement dynamics required for the execution of movement. (Morasso, 1981; Abend et al., 1982; Soechting and Flanders, 1989; Krakauer et al., 2000; Bhat and Sanes, 1998; Riehle and Requin, 1989).

In the present study, kinematics and dynamics were dissociated to see how the activity of area 5 reacts to these parameters. The results show that area 5 cells, are more strongly implicated in the representation of motor output by kinematics than dynamics and that M1 are modulated about equally by kinematics and by dynamics. It is therefore possible to suggest that area 5 is implicated in the early stages of the planning of reaching movement, as was shown by other studies (Graziano and Gross, 1998; Batista et al., 1999; Battaglia-Mayer and

Caminiti, 2002; Andersen et al., 1997; Andersen and Buneo, 2002; Burnod et al., 1992). Our study also supports the hypothesis that area 5 is involved in the integration of sensory information (Battaglia-Mayer, 2000, 2001; Ferraina et al., 2001; Caminiti et al., 1998; Marconi et al., 2001; Colby and Goldberg, 1999; Andersen and Buneo, 2002; Burnod et al., 1992; Kalaska and Crammond, 1995; Kalaska et al., 1997; Batista et al., 1999). These roles and the finding that area 5 is modulated by extrinsic (Lacquaniti et al., 1995) and intrinsic (Scott and Kalaska, 1997; Battaglia-mayer et al., 2001) parameters of movement support the hypothesis that area 5 may be a perfect region for sensorimotor transformations between extrinsic and intrinsic kinematics by combining sensory information and performing transformations between different frames of reference (Buneo et al., 2002).

According to our results for MI (Sergio et al., 2004), MI would act later in the planning process and would participate in the sensorimotor transformations between kinematics and dynamics required to execute movement (Riehle and Requin, 1989; Kalaska et al., 1992; Li et al., 2001). Even if the present task did not made any distinction between extrinsic and intrinsic parameters, our results support the hypothesis that MI is also involved in the sensorimotor transformations between these two classes of parameters of movement (Kalaska, 1996; Scott and Kalaska, 1997; Shen and Alexander, 1997; Kakei et al., 1999).

### *Limits*

There are some limitations to the experiment we performed. The sample size is smaller in area 5 than in MI, raising the possibility that the area 5 sample is not representative of the region studied. The size of the sample depended on the ability to locate cells with the appropriate response properties and to hold their isolation long enough to complete their study in both tasks. Only cells responding to the criteria we had established concerning the relationship to proximal-arm movement and the directionality of cell activity were kept. Also, an analysis of the distribution of preferred directions of the cells of each sample showed that the distribution was uniform in both area 5 (fig. 7) and MI (Sergio et al., 2004). Therefore, all the directions were represented in each sample. After the experiment, the histology confirmed that the recordings were performed in the appropriate regions, ie in the caudal part of MI near the central sulcus of MI (Sergio et al., 2004) and in the anterior bank of the intraparietal sulcus of area 5 (fig. 3). Finally, even if a special effort was made to record cells in all the layers, cells in layer 5 were more easily isolated and stable and allowed recordings for longer periods of time.

Another criticism pertains to the lack of eye movement recordings during the tasks. Some recent studies have shown that some medial area 5 cells can be influenced by ocular saccades or direction of gaze (Batista et al., 1999; Buneo et al., 2002; Battaglia-Mayer et al., 2001; Ferraina et al., 2001; Powell and Goldberg, 2000; Cisek and Kalaska, 2002). Some studies also suggest that the



cellular activity is more modulated by visual attention rather than by the movement itself (Colby and Goldberg, 1999; Powell and Goldberg, 2000). Although those studies were not made in the same anatomical subregions of area 5 as our study, we cannot reject that hypothesis. However, the visual stimuli were the same in both isometric and movement tasks and the level of attention was presumably equal in the two tasks so these factors cannot explain by themselves the changes we observed in area 5 cells activity between tasks. An examination of cell responses evoked by passive movements of the monkeys' arm, while the targets were not presented, also showed that cells responded to arm movements in particular directions and that this activity was correlated with the behaviour of the cells during the movement task. Therefore, eye movements could influence the discharge of area 5 cells, but this influence would be minor compared to the cellular responses to arm movements.

### *Summary*

This study shows that area 5 cells respond principally to the kinematics of movement while Sergio et al. (2004) showed that MI responds to both movement kinematics and dynamics. These results provide support for the hypothesis that area 5 is involved in the integration of sensorial information and in the early planning of movement, including the sensorimotor transformations required to attain these goals. Area 5 could therefore participate to the transformations between extrinsic and intrinsic kinematic parameters of movement. In contrast, MI would participate in the sensorimotor transformations

during later stages of the planning of movement, which end with the execution of movements.

## References

- Abend W, Bizzi E, Morasso P (1982) Human arm trajectory formation. *Brain* 105: 331-348.
- Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J (1997) Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20: 303-330.
- Andersen RA, Buneo CA (2002) Intentional maps in posterior parietal cortex. *Ann Rev Neurosci* 25: 189-220.
- Ashe J, Georgopoulos AP (1994) Movement parameters and neural activity in motor cortex and area 5. *Cereb Cortex* 4: 590-600.
- Batschelet E (1981) *Circular statistics on biology*. Academic Press, New York: 66-69.
- Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Genovesio A, Marconi B, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R (2001) Eye-hand coordination during reaching. II. An analysis of the relationships between visuomanual signals in parietal cortex and parieto-frontal association projections. *Cereb Cortex* 11: 528-544.

Battaglia-Mayer A, Caminiti R, Lacquaniti F, Zago M (2003) Multiple levels of representation of reaching in the parieto-frontal network. *Cereb Cortex* 13: 1009-1022.

Bhat RB, Sanes JN (1998) Cognitive channels computing action distance and direction. *J Neurosci* 18: 7566-7580.

Boline, J. and Ashe, J. Time-course analysis of neural activity in motor cortex and area 5 during dynamic isometric force output. *Society for neuroscience abstracts* 24, 1261. 1998.

Caminiti R, Johnson PB, Urbano A (1990) Making arm movements within different parts of space: dynamic aspects in the primate motor cortex. *J Neurosci* 10: 2039-2058.

Caminiti R, Johnson PB, Galli C, Ferraina S, Burnod Y (1991) Making arm movements within different parts of space: the premotor and motor cortical representation of a coordinate system for reaching to visual targets. *J Neurosci* 11: 1182-1197.

Caminiti R, Ferraina S, Mayer AB (1998) Visuomotor transformations: early cortical mechanisms of reaching. *Curr Opin Neurobiol* 8: 753-761.

Caminiti R, Genovesio A, Marconi B, Mayer AB, Onorati P, Ferraina S, Mitsuda T, Giannetti S, Squatrito S, Maioli MG, Molinari M (1999) Early coding of reaching: frontal and parietal association connections of parieto-occipital cortex. *Eur J Neurosci* 11: 3339-3345.

Cheney PD, Fetz EE (1980) Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J Neurophysiol* 44: 773-791.

Coe B, Tomihara K, Matsuzawa M, Hikosaka O (2002) Visual and anticipatory bias in three cortical eye fields of the monkey during an adaptive decision-making task. *J Neurosci* 22: 5081-5090.

Colby CL, Goldberg ME (1999) Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22: 319-349.

Crammond DJ, Kalaska JF (1994) Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *J Neurophysiol* 71: 1281-1284.

Evarts EV (1968) Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 31: 14-27.

Evarts EV (1969) Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *J Neurophysiol* 32: 375-385.

Evarts EV (1975) Brain mechanisms in motor control. *Life Sciences* 15: 1393-1399.

Ferraina S, Battaglia-Mayer A, Genovesio A, Marconi B, Onorati P, Caminiti R (2001) Early coding of visuomanual coordination during reaching in parietal area PEc. *J Neurophysiol* 85: 462-467.

Fetz EE, Cheney PD (1980) Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol* 44: 751-772.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT (1982) On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* 2: 1527-1537.

Goldberg ME, Bisley J, Powell KD, Gottlieb J, Kusunoki M (2002) The role of the lateral intraparietal area of the monkey in the generation of saccades and visuospatial attention. *Ann N Y Acad Sci* 956: 205-215.

Gordon J, Ghilardi MF, Cooper SE, Ghez C (1994) Accuracy of planar reaching movements. II. Systematic extent errors resulting from inertial anisotropy. *Exp Brain Res* 99: 112-130.

Gordon J, Ghilardi MF, Ghez C (1994) Accuracy of planar reaching movements. I. Independence of direction and extent variability. *Exp Brain Res* 99: 97-111.

Graziano MS, Gross CG (1998) Spatial maps for the control of movement. *Curr Opin Neurobiol* 8: 195-201.

Graziano MS, Cooke DF, Taylor CS (2000) Coding the location of the arm by sight. *Science* 290: 1782-1786.

Hamel-Paquet C, Sergio LS, Kalaska J (2002). Comparison of Representation of Task Dynamics in Parietal Cortex Area 5 and Motor Cortex, Program No 62.2. 2002 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC : Society for Neuroscience. Online.

Hamel-Paquet C, Sergio LS, Kalaska J (2003). Population-Vector Representation of MI Activity in Isometric-Force and reaching tasks, Program No 708.13. 2003 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC : Society for Neuroscience. Online.

Hepp-Reymond M, Kirkpatrick-Tanner M, Gabernet L, Qi HX, Weber B (1999) Context-dependent force coding in motor and premotor cortical areas. *Experimental Brain Research* 128: 123-133.

Hepp-Reymond M-C, Wyss UR, Anner R (1978) Neuronal coding of static force in the primate motor cortex. *J Physiol* 74: 287-291.

Kalaska JF, Cohen DAD, Hyde ML, Prud'homme M (1989) A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *J Neurosci* 9: 2080-2102.

Kalaska JF, Cohen DAD, Prud'homme M, Hyde ML (1990) Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics. *Exp Brain Res* 80: 351-364.

Kalaska JF (1996) Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 483-498.

Kalaska JF, Cisek P, Gosselin-Kessiby N (2003) Mechanisms of selection and guidance of reaching movements in the parietal lobe. *Adv Neurol* 93: 97-119.

Krakauer JW, Pine ZM, Ghilardi MF, Ghez C (2000) Learning of visuomotor transformations for vectorial planning of reaching trajectories. *J Neurosci* 20: 8916-8924.

Lacquaniti F, Guigon E, Bianchi L, Ferraina S, Caminiti R (1995) Representing Spatial Information for Limb Movement - Role of Area 5 in the Monkey. *Cerebral Cortex* 5: 391-409.



Lemon RN, Mantel GW, Muir RB (1986) Corticospinal facilitation of hand muscles during voluntary movement in the conscious monkey. *J Physiol* 381: 497-527.

Lemon RN, Baker SN, Davis JA, Kirkwood PA, Maier MA, Yang HS (1998) The importance of the cortico-motoneuronal system for control of grasp. *Novartis Found Symp* 218: 202-215.

Li CSR, Padoa-Schioppa C, Bizzi E (2001) Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. *Neuron* 30: 593-607.

Maier MA, Bennett KM, Hepp-Reymond MC, Lemon RN (1993) Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *J Neurophysiol* 69: 772-785.

Mascaro M, Battaglia-Mayer A, Nasi L, Amit DJ, Caminiti R (2003) The eye and the hand: neural mechanisms and network models for oculomanual coordination in parietal cortex. *Cereb Cortex* 13: 1276-1286.

McKiernan BJ, Marcario JK, Karrer JH, Cheney PD (1998) Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a reach and prehension task. *J Neurophysiol* 80: 1961-1980.

Moran DW, Schwartz AB (1999) Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J Neurophysiol* 82: 2676-2692.

Morasso P (1981) Spatial control of arm movements. *Exp Brain Res* 42: 223-227.

Powell KD, Goldberg ME (2000) Response of neurons in the lateral intraparietal area to a distractor flashed during the delay period of a memory-guided saccade. *J Neurophysiol* 84: 301-310.

Reina GA, Moran DW, Schwartz AB (2001) On the relationship between joint angular velocity and motor cortical discharge during reaching. *J Neurophysiol* 85: 2576-2589.

Schwartz AB, Kettner RE, Georgopoulos AP (1988) Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement. *J Neurosci* 8: 2913-2927.

Scott SH, Kalaska JF (1995) Changes in motor cortex activity during reaching movements with similar hand paths but different arm postures. *J Neurophysiol* 73: 2563-2567.

Sergio LE, Kalaska JF (1998) Changes in the temporal pattern of primary motor cortex activity in a directional isometric force versus limb movement task. *J Neurophysiol* 80: 1577-1583.

Sergio LE, Hamel-Pâquet C., Kalaska JF (2004) Motor cortex neural correlates of output kinematics and dynamics during arm-reaching and isometric-force tasks. *J Neurophysiol*, in preparation.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA (1997) Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386: 167-170.

Soechting JF, Flanders M (1989) Errors in pointing are due to approximations in sensorimotor transformations. *J Neurophysiol* 62: 595-608.

Soechting JF, Flanders M (1989) Sensorimotor representations for pointing to targets in three-dimensional space. *J Neurophysiol* 62: 582-594.

Thach WT (1978) Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. *J Neurophysiol* 41: 654-676.

**Table I**

Temporal response profiles of area 5 cells in isometric and movement tasks

		Movement task					Total
		P	T	Pt	R	TBP	
Isometric task	P	17 (22)	2 (3)	6 (8)	0 (0)	0 (0)	25 (32)
	T	1 (1)	7 (9)	2 (3)	4 (5)	1 (1)	15 (19)
	Pt	1 (1)	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)	3 (4)
	I	14 (18)	13 (17)	7 (9)	1 (1)	0 (0)	35 (45)
Total		33 (42)	23 (30)	16 (21)	5 (6)	1 (1)	

Classification of area 5 cells. Table shows the number (and percentages) of cells ( $n = 78$  cells) in each category. P: phasic, T: tonic, Pt: Phasic-tonic, I: Inactive, R: "Reversal" neuron, TBP: "triphasic-burst pattern".

**Table II**

Effect of task, direction and task-direction interactions on area 5 cells

Epoch	Task	Direction	Task-Direction
RT	40 (51)	48 (62)	28 (36)
MT	56 (72)	67 (86)	61 (78)
THT	49 (63)	68 (87)	62 (80)

Unbalanced repeated-measure ANOVA, Wald test  $p < 0.01$ . Table shows the number (and percentages) of cells that had a significant effect in each experimental epoch.

## Figure legends

Fig. 1. A: behavioural task. Circles on the monitor indicate the position of the targets. Only one target circle was visible at any one time. The + represents the cursor the monkey had to control and the box around it indicates the acceptable range of z (vertical) forces the monkey was permitted to apply to the handle (see Sergio and Kalaska, 1998, 2003). B: To move the cursor, the monkey either displaced a movable handle (movement task) or generated force against a rigid handle (isometric task). Note that the target circles in this figure are presented for convenience to illustrate the overall structure of the task. There were no visible targets in the hand workspace and the monkey's behavior was guided by visual feedback on the monitor.

Fig. 2. Electromyographic (EMG) activity of the left medial deltoid during the isometric (A) and the movement (B) tasks. Histograms represent the average rectified and integrated EMG activity (arbitrary units) from 5 trials in each direction. The curves above each histogram show the time course of the magnitude of the component of force exerted on the task handle along the axis oriented from the central starting location toward each target. The force scale (y-axis) refers to the force curves. Data are aligned at the first significant force change in each trial (M). The second vertical line corresponds to the mean time of the last significant change in force or position and indicates the end of the DFT (isometric task) or MT (movement task) and the beginning of THT epoch. At the centre of each group of 8 histograms is shown the mean isometric force

(A) and hand movement (B) trajectories of the hand for those particular data files in both tasks.

Fig. 3. Location of recording sites made in area 5 of the posterior parietal cortex of both monkeys (right hemisphere only for monkey B). ips: Intraparietal sulcus; pcd: post central dimple; cs: central sulcus.

Fig. 4. Rasters of discharge patterns of three proximal arm-related parietal area 5 cells of monkey B during movement and isometric tasks. The temporal response profile of cells was determined during the movement task. Cells represented here are phasic (A), tonic (B) and phasic-tonic (C). In each histogram, five trials in each of the eight directions are shown. Data are aligned on the first significant force change, which is represented by the solid vertical line (M). The thick tick marks to the left of that line show the time of target onset and the marks to the right show the end of DFT or MT epoch, which corresponds to the moment the final static level of force or position within the peripheral target was reached in each trial. The mean force/movement trajectories for each data file are shown at the centre of each set of histograms.

Fig. 5. Scatter plots comparing the direction-related dynamic range of cell activity for different directions of motor output in the movement and the isometric tasks for RT, MT and THT in area 5. The solid line represents the regression line and the dashed line represents the identity line.

Fig. 6. Contrast ratio analysis. Distributions of area 5 (solid line) and MI (dashed line) cells, in percentages, for RT (A), MT/DFT (B) and THT (C) epochs. Contrast ratio values were calculated from the dynamic range values obtained for both tasks (see Methods). Positive contrast ratios indicate a larger dynamic range in the movement task than in the isometric task, and negative ratios indicate the opposite.

Fig. 7. Polar plots representing the distribution of PDs of directionally tuned area 5 cells during the movement and the isometric tasks, for the RT (A), MT/DFT (B) and THT (C) epochs.

Fig. 8. Temporal evolution of the apparent instantaneous PD of the cell shown in figure 4C in the movement (A) and the isometric (B) tasks, determined by a 50 ms sliding windows analysis. Time window within which the cell was significantly related to direction (bootstrap test) is represented by a \*. Time window within which the cell was not significantly related to direction is shown by a "o". The smaller dashed circle represents movement/force ramp onset and the larger one the movement/force ramp offset.

Fig. 9. A. Number of directionally tuned cells in each task over time, determined by a bootstrapping procedure, within windows of 50 msec. The solid line represents the movement task while the dashed line corresponds to the isometric task.

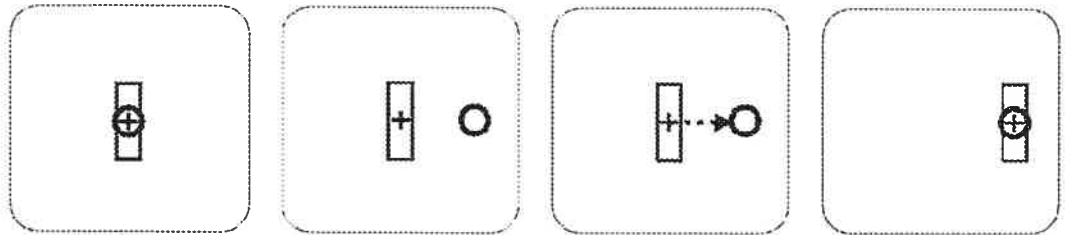
Fig. 10: Population histograms of area 5 cell activity and forces in isometric and movement tasks at PD and opposite PD of cells in RT, MT/DFT and THT epochs. All histograms are aligned to movement or force onset (M).  $n$  represents the number of cells directionally tuned and considered in the analysis for the isometric (iso) and movement (mvt) tasks.

Fig. 11. A, B: average temporal profile of forces applied at the manipulandum in the movement (A) and the isometric (B) tasks across all directions. The left vertical line indicates the onset of force/movement. The right vertical line shows the force/ movement offset. C, D: population-vector representation of area 5 cells in the movement (C) and the isometric (D) tasks for each of the eight targets. Each vector represents the direction and strength of the net population signal generated by all the cells during a sliding window of 20 msec that was advanced in 20 msec non-overlapping steps.

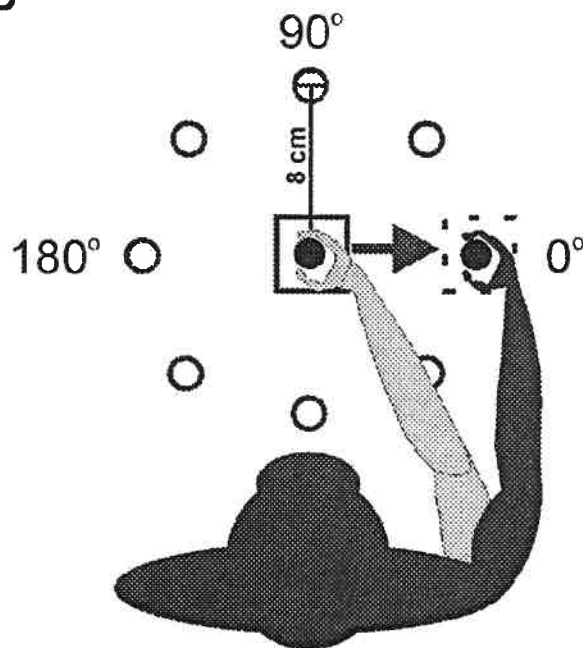


Figure 1

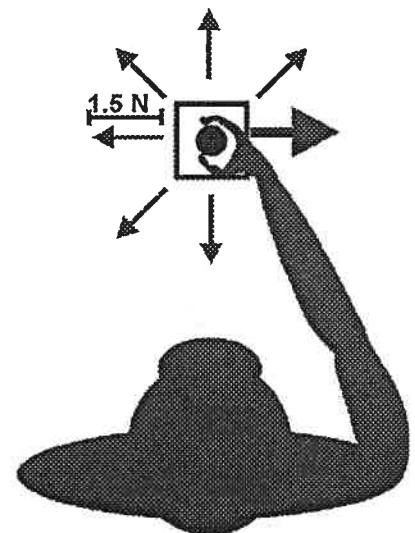
A



B



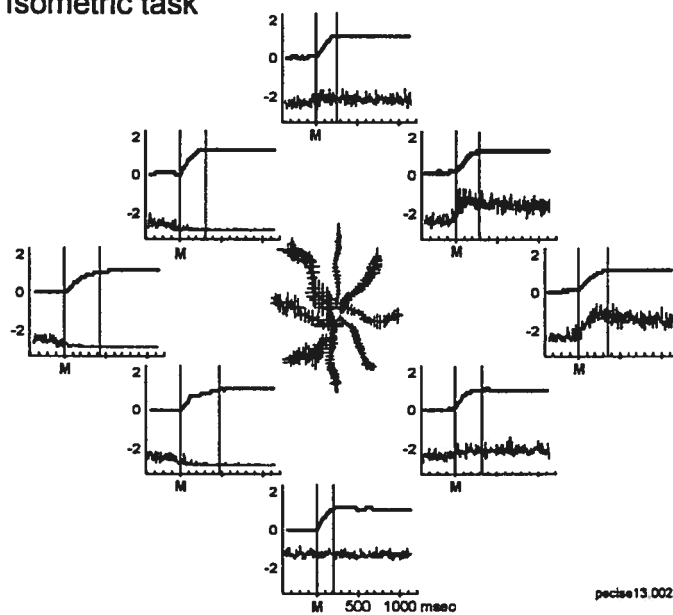
Movement task



Isometric task

Figure 2

## A Isometric task



## B Movement task

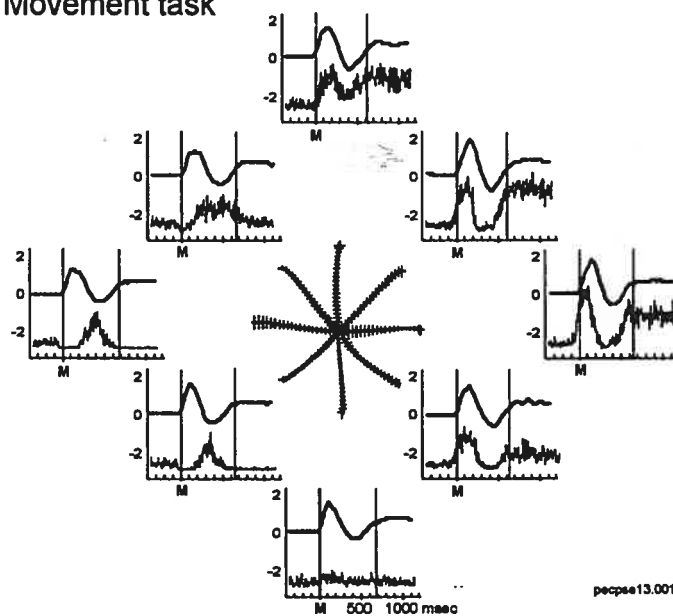
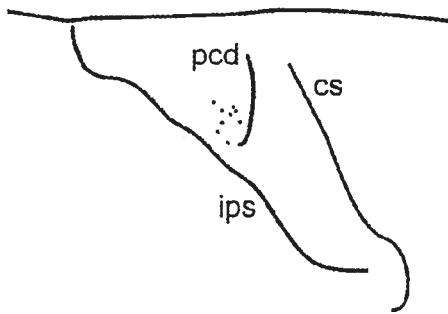


Figure 3

Monkey A



Monkey B

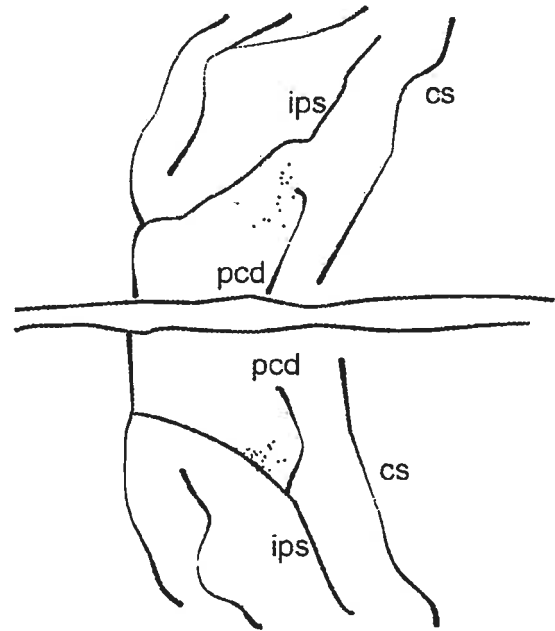


Figure 4

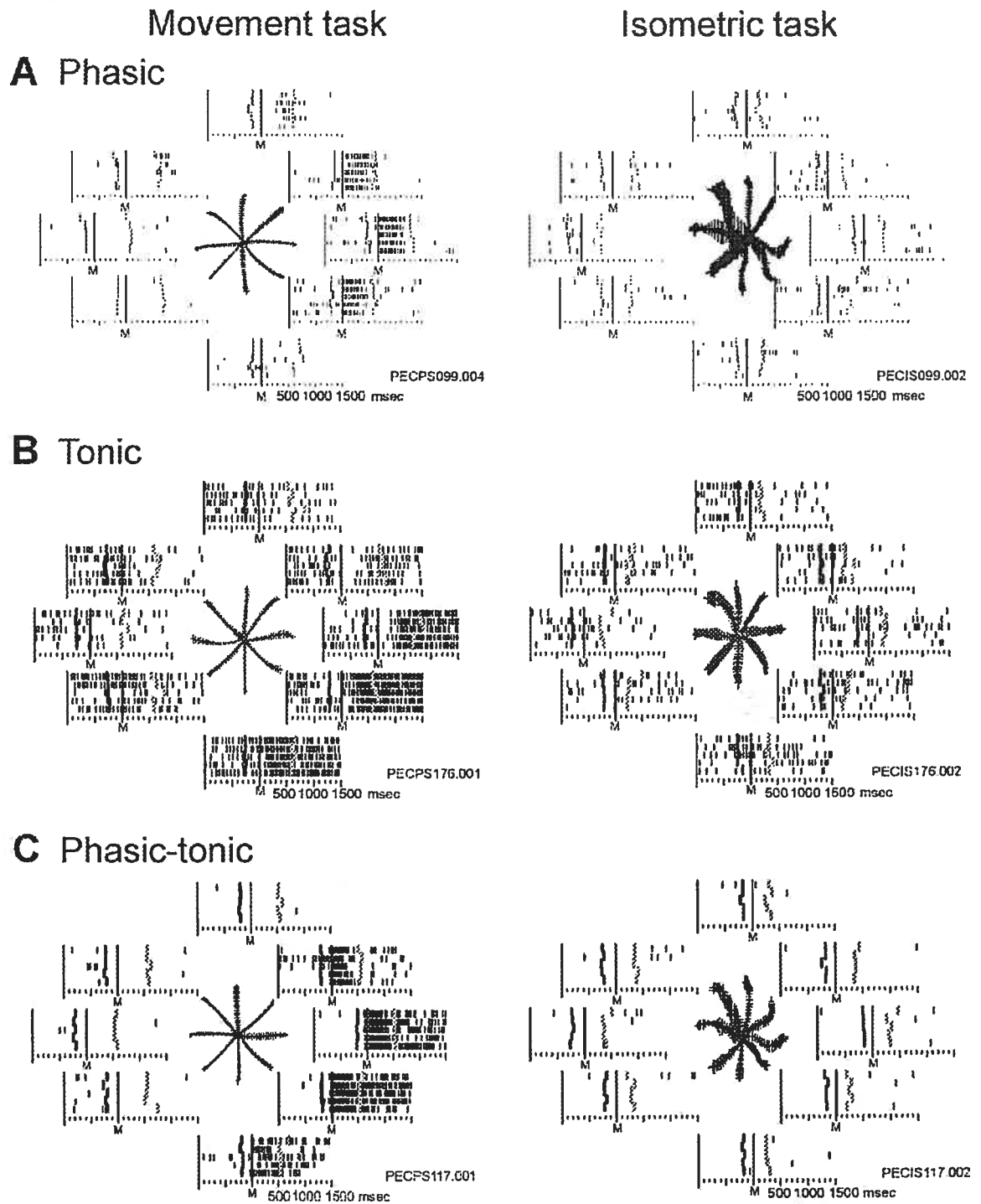


Figure 5

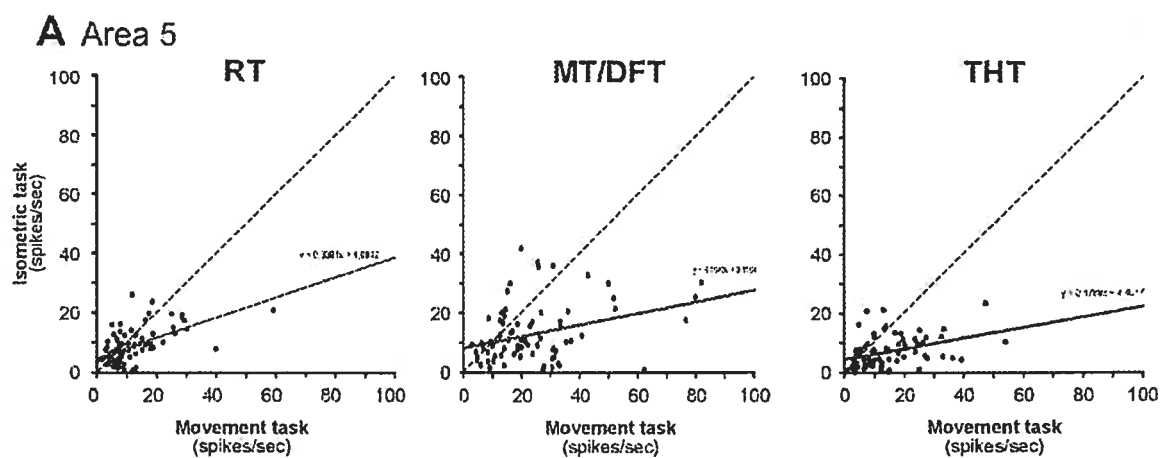


Figure 6

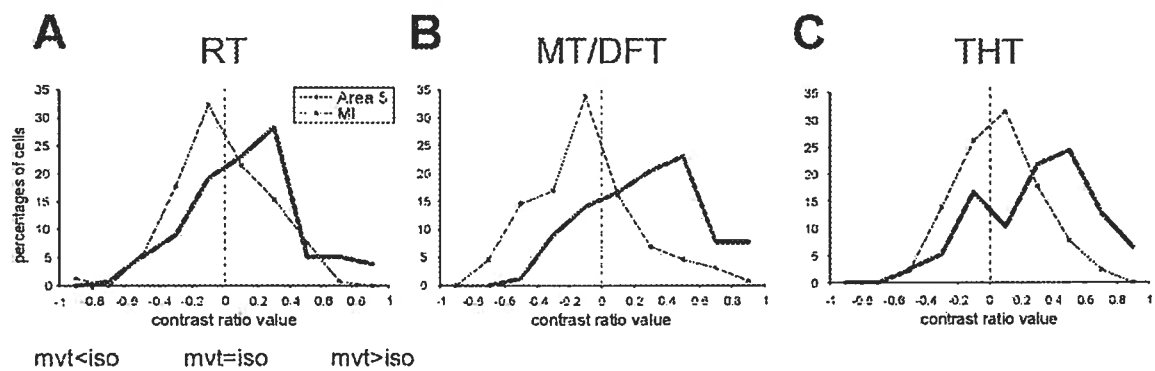


Figure 7

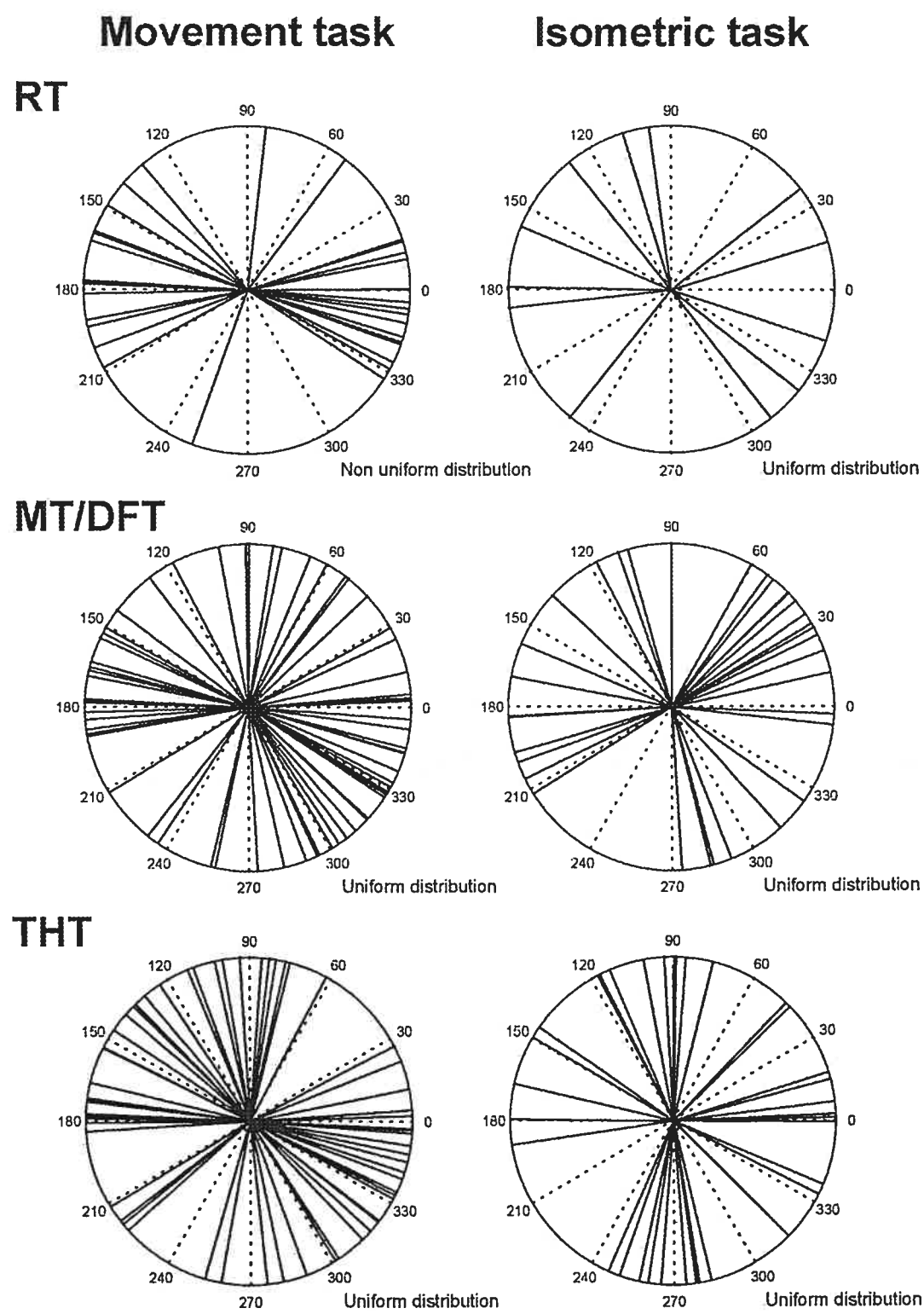


Figure 8

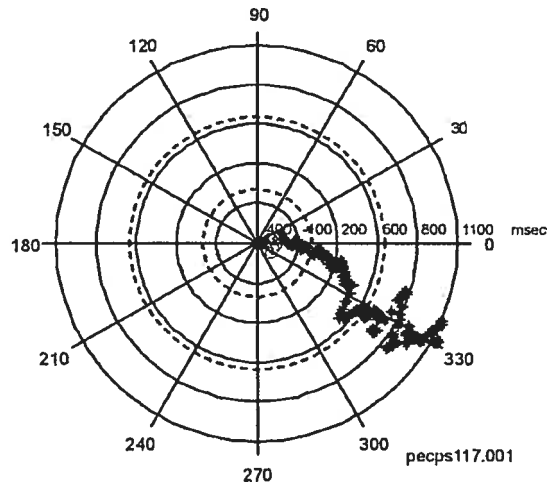
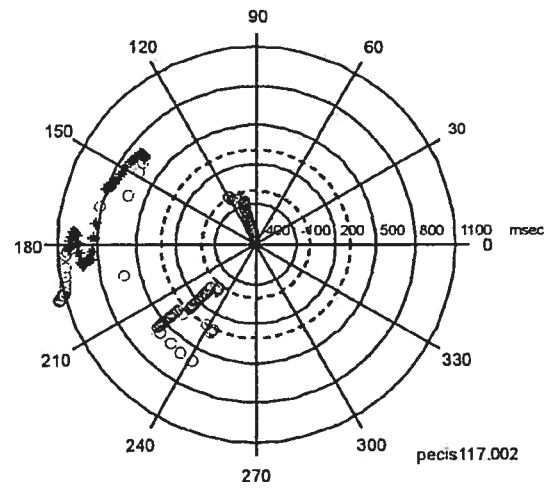
**A Movement task****B Isometric task**



Figure 9

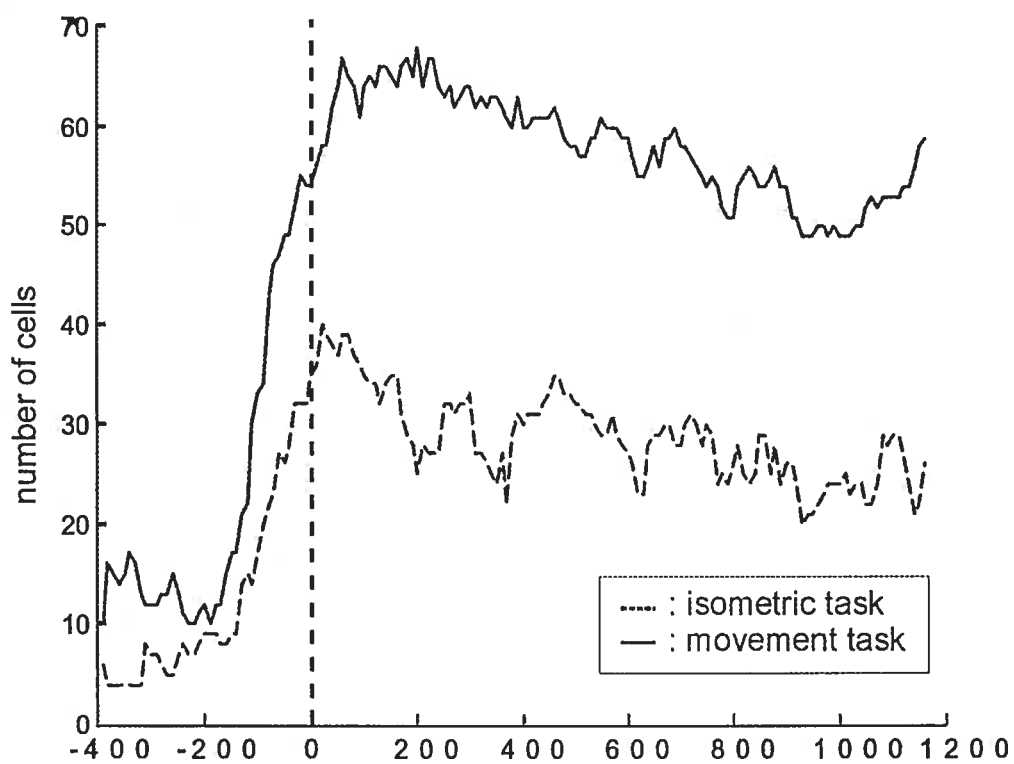


Figure 10

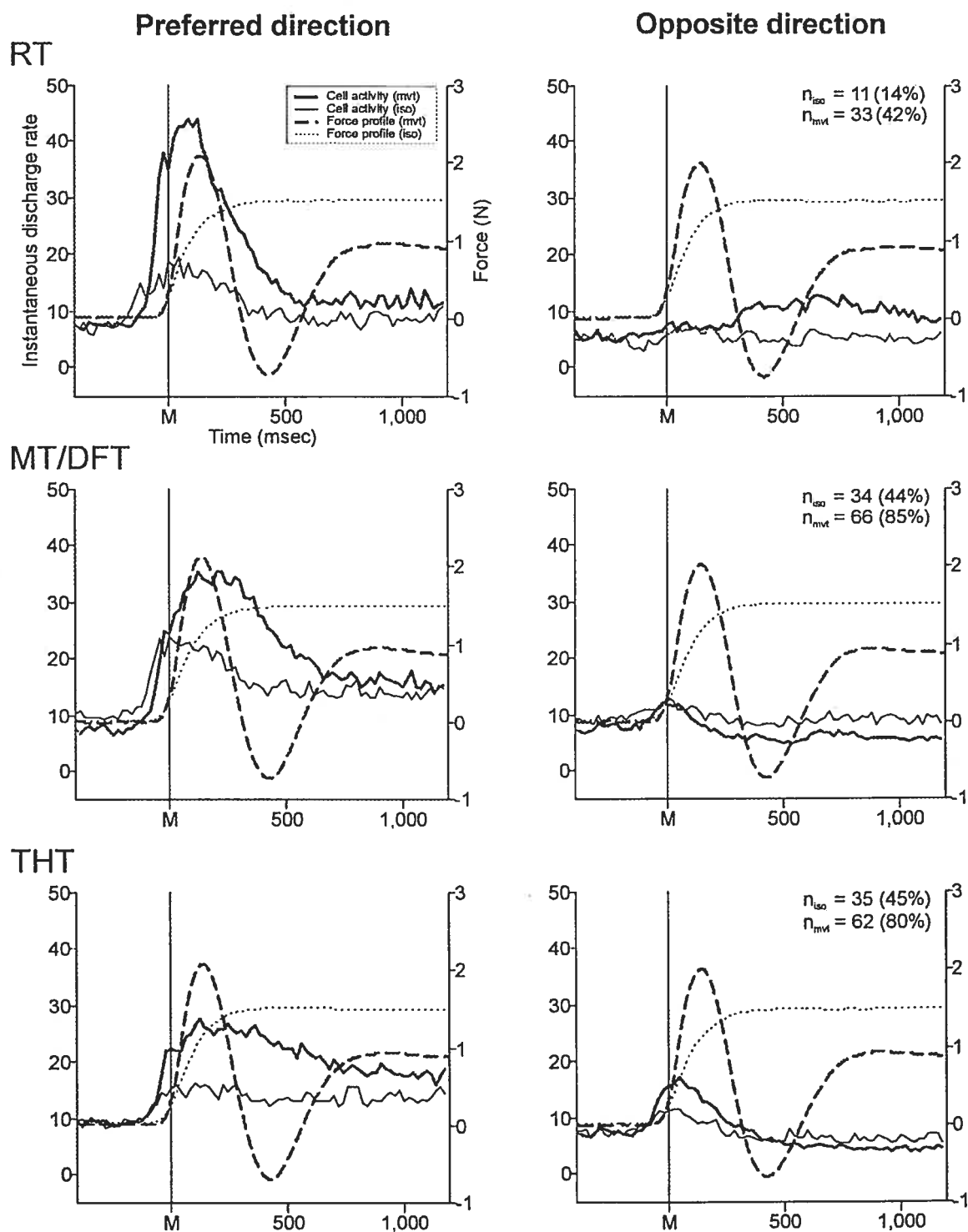
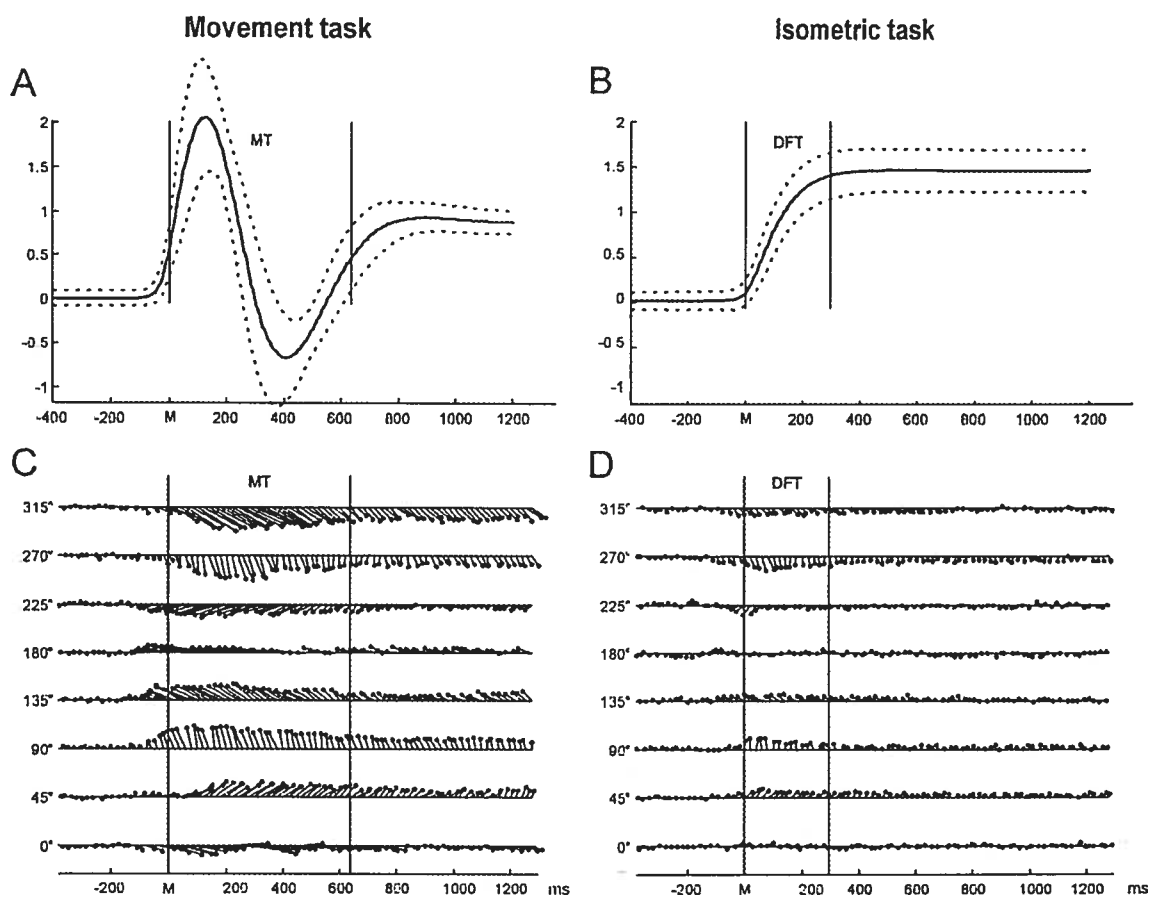


Figure 11



## CHAPITRE IV

### DISCUSSION

Dans le cadre de cette étude, le principal objectif était de comparer l'activité des cellules de l'aire 5 du CPP avec celle de MI dans les tâches isométrique et de mouvement. Ces tâches ont été conçues pour permettre de dissocier les paramètres cinématiques (direction et vitesse du mouvement, posture du bras) et dynamiques (patrons d'activité musculaire, direction et patron temporel des forces) du mouvement. Les principales conclusions de cette étude sont que la majorité des cellules de l'aire 5 est davantage active dans la tâche de mouvement que dans la tâche isométrique, répondant ainsi à la direction du mouvement et aux changements dans la posture du bras, soit des paramètres cinématiques du mouvement. Par contre, l'activité de ces cellules ne semble pas suivre les changements de forces appliquées à la main ou les changements de patrons musculaires. Les cellules de l'aire 5 sont ainsi moins sensibles aux aspects dynamiques du mouvement. En ce qui concerne les cellules du cortex moteur primaire, celles-ci modulent également les cinématiques du mouvement, en plus d'être modulées par les changements dans les patrons de forces et dans l'activité musculaire, contrairement aux cellules de l'aire 5.

## Patrons généraux d'activation des cellules de l'aire 5

Dans la tâche de mouvement, la plupart des cellules de l'aire 5 montrent une bouffée phasique durant le mouvement (55/78 cellules, 70 %), suivie surtout d'un changement soutenu d'activité tonique (33/55 cellules, 60 %). Plusieurs cellules montrent plutôt une activité tonique durant le mouvement et la période statique (23/78 cellules, 30 %). Dans la tâche isométrique, il a été observé qu'une grande proportion des cellules est inactive durant toute la durée de l'essai (35/78 cellules, 45 %). Ces patrons de décharge des cellules dans chaque tâche montrent que pour chacune des trois principales époques de l'essai, soit RT (« *reaction time* »), MT (« *movement time* ») et THT (« *target hold time* »), plus de cellules sont significativement directionnelles dans la tâche de mouvement que dans la tâche isométrique. Ces résultats ont également été confirmés par l'ANOVA, où, pour chaque époque, la décharge des cellules est influencée par la tâche exécutée et par la direction du mouvement, en plus de montrer des différences dans les propriétés directionnelles des cellules entre les deux tâches (voir table 1, Chapitre II). Ainsi, les cellules de l'aire 5 semblent être modulées principalement par la direction du mouvement et par la posture du bras, qui sont des paramètres cinématiques du mouvement.

Ces résultats supportent ceux d'autres études qui ont également démontré que les cellules de l'aire 5 sont influencées par les cinématiques (Kalaska et Hyde, 1985; Kalaska et al., 1990, 1992; Lacquaniti et al., 1995; Battaglia-Mayer et al., 2000, 2001; Ferraina et al., 2001; Caminiti et al., 1998). En effet, Kalaska et al.

(1990) ont démontré que dans une tâche de mouvements d'atteinte, les cellules de l'aire 5 sont influencées par la direction du mouvement. De plus, dans une tâche de mouvements d'atteinte en trois dimensions, Lacquaniti et al. (1995) ont observé que les cellules de l'aire 5 sont modulées par la posture du bras et par la position de la cible. D'autres études ont comparé l'activité des cellules de les aires P<sub>Ec</sub> et V6A du CPP dans différentes tâches de mouvements d'atteinte, de fixation ou de saccade et ont également observé que ces cellules sont influencées par la direction du mouvement et par la position active de la main (Battaglia-Mayer et al., 2001; Ferraina et al., 2001).

### **Effet des forces et de l'activité musculaire sur les cellules de l'aire 5**

Les deux tâches nécessitent que le singe exerce des patrons de forces différents sur les manipulanda qui modulent l'activité musculaire et permettent d'observer de quelle façon la décharge des cellules répond à ces changements. Dans la tâche isométrique, la force exercée à la main augmente de façon graduelle et monotonique pendant le déplacement du curseur vers la cible périphérique, puis elle reste stable lorsqu'elle est dans la cible jusqu'à la fin de l'essai (figure 10B, Chapitre II). Dans la tâche de mouvement, le patron temporel des forces est plus complexe et comporte trois phases (figure 10A, Chapitre II). Dans un premier temps, la force augmente rapidement dès le début du mouvement. Ensuite, le singe doit freiner le pendule, qui possède une masse et donc une inertie, pour qu'il ne dépasse pas la cible périphérique. Ceci se traduit par un décroissement et un renversement transitoire de la force. Une

fois dans la cible périphérique, la force augmente de nouveau pour être maintenue jusqu'à la fin de l'essai. L'enregistrement électromyographique de muscles du bras impliqués dans les tâches a montré que l'activité musculaire suit ces changements dans les patrons de forces appliqués à la main (figure 2, Chapitre II). Ainsi, si l'activité des cellules est modulée par les changements de forces et par l'activité musculaire, elle devrait avoir un patron de décharge qui reflète ces changements. Or, à l'exception d'une seule cellule, l'activité des cellules de l'aire 5 ne suit pas les changements de forces dans la tâche de mouvement. De plus, un grand nombre de cellules ne sont pas actives dans la tâche isométrique alors que des forces y sont générées. Une analyse temporelle de la direction préférée des cellules individuelles (« *sliding-window analysis* ») a permis d'observer que la direction préférée des cellules simples, si elle est significative, demeure relativement constante dans le temps dans la tâche de mouvement (figure 8, Chapitre II), ce qui reflète également que l'activité de ces cellules n'est presque pas influencée par la directionnalité des forces ni par l'activité musculaire.

Ces résultats permettent ainsi de suggérer que les cellules de l'aire 5 du CPP qui sont reliées au bras proximal sont très peu sensibles aux forces appliquées à la main. Kalaska et Hyde (1985) ont aussi observé que les forces n'influençaient pas la décharge des neurones durant la phase statique initiale, précédant le mouvement. Kalaska et al. (1990) ont obtenus des résultats similaires dans une tâche où le singe devait exécuter des mouvements d'atteinte vers des cibles visuelles alors que des forces externes dans

différentes directions étaient appliquées au pendule. Dans cette tâche, les cellules de l'aire 5 se sont révélées peu sensibles aux changements de force durant le mouvement. En effet, de 19 à 20 % des cellules observées n'ont pas montré d'effet significatif de sensibilité aux forces. Cependant, en accord avec les résultats de notre étude, plusieurs cellules ont montré une modeste variation graduelle de leur activité en fonction des différentes forces externes, surtout durant la phase statique dans la cible périphérique, mais ces changements étaient de faible amplitude et ne peuvent être reliés directement à la direction de la force. Cet effet de modulation par les forces externes étant trop petit, il ne peut pas être considéré comme significatif. Ces chercheurs en sont ainsi venus à la conclusion que l'activité des cellules de l'aire 5 et de leur population n'est pas altérée par les forces externes. Par contre, dans une autre étude, Boline et Ashe (1998) ont analysé la décharge des cellules de l'aire 5 dans une tâche isométrique en fonction de différents paramètres de l'efférence motrice, soit la direction de la cible, le niveau de force instantané et le taux de changement de force. Ils ont rapporté que les cellules de l'aire 5 sont modulées par les forces exercées par le singe durant une tâche isométrique. Cependant, leurs résultats ne sont pas encore publiés en détail et aucune donnée statistique n'est mentionnée, ne nous permettant pas de comparer leurs résultats à ceux de nos études.



### **Activité de la population des cellules de l'aire 5**

Pour vérifier si les observations faites au niveau des neurones simples sont reflétées au niveau de la population de cellules, une analyse des vecteurs de population a été effectuée. Cette analyse est importante car elle permet de déterminer l'activité nette générale d'une région cérébrale et fournit ainsi des indications plus précises sur le rôle de cette aire dans l'organisation du contrôle moteur. Pour cette analyse, la direction préférée des cellules est déterminée durant l'époque MT, puis, pour chaque fenêtre de 20 msec, l'activité de la cellule dans cette direction préférée est calculée. Ensuite, toutes les cellules sont additionnées et l'activité est représentée sous forme de vecteurs. Ainsi, chaque vecteur représente la direction et l'amplitude de la tendance directionnelle du patron de l'activité de la population de cellules dans une fenêtre de 20 msec. Les résultats obtenus montrent que l'activité de la population de cellules de l'aire 5 augmente graduellement dans la tâche de mouvement, dans la direction de la cible périphérique, pour ensuite décroître légèrement et demeurer stable jusqu'à la fin de l'essai (figure 10C, Chapitre II). Cette activité ne reflète pas les changements dans les patrons de forces appliqués à la main. Dans la tâche isométrique, l'activité de la population est beaucoup plus faible que dans la tâche de mouvement, tout en étant directionnelle (figure 10D, Chapitre II). En effet, un très grand nombre de cellules est inactif dans cette tâche, diminuant ainsi l'activité globale de la population.

Plusieurs possibilités existent pour expliquer la nature de l'activité de la population de cellules de l'aire 5 dans la tâche isométrique. Cette activité pourrait être en partie expliquée par le fait que le singe, qui n'est pas absolument rigide, effectue de légers mouvements du bras dans la tâche isométrique en variant légèrement la position de sa main, de sa posture ou de la position de son épaule entre les essais et les directions, même si tout a été mis en oeuvre pour limiter ces mouvements. Une autre explication possible est que certaines cellules de l'aire 5 pourraient être légèrement modulées par les patrons de force, bien qu'une réponse aux changements de force n'ait pas été observée dans la tâche de mouvement. L'aire 5 reçoit également des afférences de l'aire somatosensorielle primaire (SI) qui peut répondre aux changements dans l'activité musculaire requise pour compenser pour les forces externes (Prudhomme et al., 1994). SI et l'aire 5 étant aussi rapprochées, il est possible que certains enregistrements aient été effectués dans les régions postérieures de SI plutôt que dans l'aire 5, interférant ainsi avec les résultats. De plus, il est possible que les cellules de l'aire 5 soient influencées par des afférences visuelles reflétant les mouvements directionnels du curseur, comme l'ont démontré plusieurs études (Battaglia-Mayer, 2001; Ferraina et al., 2001; Graziano et al., 2000). Ces influences seraient cependant inférieures à celles du mouvement puisque la différence d'activité entre les deux tâches est assez importante alors que le stimulus visuel demeure le même dans les deux tâches. Enfin, il est possible que la décharge de la population de cellules dans la tâche isométrique reflète l'intention de faire une réponse motrice (Crammond et Kalaska, 1989; Ferraina et Bianchi, 1994; Snyder et al., 1997). En effet, dans

une tâche de mouvement d'atteinte avec délai, Crammond et Kalaska (1989) et Kalaska et Crammond (1995) ont observé que durant la période de délai, l'activité des cellules est reliée à la direction du mouvement qui sera effectué. Ferraina et Bianchi (1994) ont également démontré que durant la période de délai, l'activité de la population des cellules de l'aire 5 varie de façon à prédire la rotation du bras nécessaire pour effectuer la tâche. Ces cellules ne semblent donc pas refléter uniquement le signal directionnel mais aussi la configuration du bras, qui signale l'intention du mouvement à effectuer. Snyder et al. (1997) ont aussi montré que l'activité des cellules est spécifique au type de mouvement planifié, donc à l'intention de l'animal, pour la majorité des cellules, dans une tâche de dissociation où deux mouvements différents, soit du bras ou des yeux, peuvent être demandés, mais dans des directions opposées. Ainsi, l'intention de faire un mouvement pourrait être représentée dans la décharge de la population de cellules de l'aire 5.

Ainsi, autant au niveau des cellules simples que de la population de cellules, l'activité des neurones de l'aire 5 semble modulée par la direction du mouvement, le mouvement lui-même et la posture du bras (cinématiques) mais semble très peu influencée par les changements dans les patrons temporels des forces et dans l'activité musculaire (dynamiques). Ces résultats suggèrent ainsi que les cellules de l'aire 5 soient moins influencées par les dynamiques que par les cinématiques du mouvement, ce qui est en accord avec les conclusions de plusieurs autres études (Kalaska et Hyde, 1985; Kalaska et al.,

1990, 1992; Lacquaniti et al., 1995; Battaglia-Mayer et al., 2000, 2001; Ferraina et al., 2001; Caminiti et al., 1998).

### **Comparaison avec l'activité des cellules de M1**

Les résultats d'enregistrements cellulaires effectués sur les cellules du cortex moteur primaire dans la tâche isométrique et de mouvement diffèrent de ceux effectués sur les neurones de l'aire 5. En effet, durant la tâche de mouvement, l'activité de la majorité des cellules de M1 montre un profil de réponse complexe, caractérisé, dans la direction préférée de la cellule, par une bouffée phasique précédant légèrement le mouvement, suivi d'une pause puis d'une activité tonique soutenue jusqu'à la fin de l'essai (figure 3, Annexe I). Dans la tâche isométrique, l'activité tonique de la plupart des cellules augmente sans pause transitoire, précédée ou non d'une bouffée phasique (figure 3, Annexe I). Ainsi, en plus d'être influencée par la direction vers laquelle le curseur est déplacé, cette activité semble refléter les changements dans les patrons de force et dans l'activité musculaire, qui correspondent aux dynamiques du mouvement. Il est cependant important de mentionner que plusieurs cellules ne montrent pas ce patron « triphasique » dans la tâche de mouvement et que pour les cellules qui le montrent, leur activité ressemble à l'activité musculaire mais n'est pas identique. Par exemple, dans la tâche isométrique, l'activité des cellules diminue légèrement durant la phase statique, une fois que le curseur est dans la cible externe, ce qui diffère du patron musculaire où l'activité augmente graduellement et atteint un plateau qui est maintenu durant toute la phase

statique de l'essai. Les cellules de MI répondent donc également à d'autres paramètres que les dynamiques, soit à un changement dans le taux de forces ou encore aux cinématiques.

Au niveau de la population des cellules de MI, l'activité montre un patron « triphasique » directionnel dans la tâche de mouvement (figure 13, Annexe I). Dans la tâche isométrique, elle montre une augmentation graduelle et monotonique durant la phase dynamique, suivie d'une légère diminution de l'activité durant la phase statique (figure 12, Annexe I), ce qui reflète les observations effectuées au niveau des neurones simples.

Ainsi, autant au niveau des neurones simples que de la population de cellules, cette activité est directionnelle par rapport au mouvement effectué et répond aux postures statiques dans la tâche de mouvement (cinématiques) mais elle ne peut pas représenter uniquement les trajectoires effectuées par la main, celles-ci étant linéaires dans la tâche de mouvement, sans renversement de direction, alors que dans la tâche isométrique, il n'y a aucun mouvement. Par contre, l'activité observée ressemble aux changements d'activité musculaire et de force effectués dans chaque tâche et précède même légèrement ces derniers. Ainsi, les cinématiques et les dynamiques pourraient être représentées dans MI. Ces résultats concluent une longue étude effectuée dans notre laboratoire et confirment les observations qui avaient déjà été effectuées (Sergio et Kalaska, 1997, 1998, 2003).

Plusieurs études considèrent que les dynamiques sont représentées dans MI (Evarts, 1968, 1969; Hepp-Reymond et al., 1978, 1999; Thach, 1978; Cheney et Fetz, 1980; Lemon et al., 1986; Taira et al., 1996; Li et al., 2001). En effet, Evarts (1968, 1969), dans une tâche de mouvement de même que dans une tâche isométrique, a démontré que la décharge des neurones simples est influencée par l'amplitude et la fréquence de changement de la force de même que par la contraction musculaire et la quantité de force exercée et répond peu au déplacement des articulations. Des études sur l'activité de cellules corticomotoneuronales de MI ont aussi permis d'observer que ces cellules sont modulées par l'activité musculaire (Lemon et al., 1986; Maier et al., 1993; Bennett et Lemon, 1994). Cheney et Fetz (1980) ont, quant à eux, isolé différents types de cellules dans MI et ils ont observé leur réponse dans les phases statiques et dynamiques du mouvement. Leurs résultats leur ont permis de conclure que les cellules de MI contribueraient à générer la force active du mouvement et que le principal facteur qui modulerait leur activité serait la trajectoire de la force et non une composante cinématique du mouvement, bien que l'activité des cellules ne corresponde pas exactement à l'activité électromyographique. Si une force statique tridimensionnelle est appliquée lors d'une tâche isométrique, Taira et al. (1996) ont observé que la décharge des neurones de MI est reliée à la direction de la force statique. Les travaux de Hepp-Reymond et al. (1999) ont aussi montré l'influence de la force sur l'activité de MI mais ces chercheurs ont observé que le contexte module aussi cette activité. En effet, le champ de force et la structure de la séquence de changements de force dans la tâche seraient deux éléments qui permettraient

de définir le contexte et qui influenceraient, en temps réel, l'activité des neurones de MI. Ainsi, MI serait principalement influencé par les forces mais d'autres facteurs pourraient interférer.

D'autres chercheurs ont démontré que les cinématiques influencent de façon non négligeable l'activité de MI (Georgopoulos et al., 1982; Schwartz et al., 1988; Schwartz, 1992; Moran et Schwartz, 1999; Reina et al., 2001; Caminiti et al., 1990, 1991). Dans des tâches de mouvement du bras en deux et en trois dimensions, soit d'atteinte ou de dessin, plusieurs groupes de recherche ont observé que la direction du mouvement (Georgopoulos et al., 1982; Schwartz et al., 1988; Schwartz, 1992; Caminiti et al., 1990, 1991) et la posture du bras dans l'espace (Georgopoulos et al., 1984; Scott et Kalaska, 1995) influencent la décharge des cellules de MI et que la direction du mouvement est aussi représentée au niveau de la population de cellules (Caminiti et al., 1990, 1991). La vitesse du mouvement, un autre paramètre cinématique, influence également l'activité de MI, autant dans des tâches d'atteinte en deux qu'en trois dimensions (Moran et Schwartz, 1999; Reina et al., 2001). De plus, dans ces études, la vitesse et la direction préférée du mouvement sont représentées dans l'activité musculaire et dans l'activité corticale, mais pas de la même façon, suggérant que l'activité musculaire n'est pas reliée simplement au patron de décharge des neurones simples (Moran et Schwartz, 1999).

Finalement, quelques groupes de recherche ont étudié la représentation à la fois des cinématiques et des dynamiques et ont obtenus des résultats similaires

aux nôtres en démontrant que MI est influencé par ces deux paramètres du mouvement (Kalaska et al., 1989; Sergio et Kalaska, 1997, 2003; Scott, 1997; Scott et Kalaska, 1997; Li et al., 2001). En effet, le groupe de recherche du Dr Kalaska a étudié la décharge des cellules de MI lors de plusieurs tâches de mouvements d'atteinte sous contrôle visuel. Ces chercheurs ont observé dans un premier temps que l'activité des cellules est modulée par l'application de forces externes au pendule déplacé par le singe lors de la tâche de mouvement d'atteinte d'une cible centrale vers différentes cibles, des paramètres dynamiques (Kalaska et al., 1989). Cependant, les cellules de MI ne sont pas toutes sensibles aux forces de la même façon. Un gradient de sensibilité aux forces a en effet été observé, certaines cellules n'étant d'ailleurs pas sensibles aux forces, tout en étant sensibles à la direction du mouvement. De plus, dans cette même tâche, l'activité cellulaire est également influencée par la posture du bras. Kakei et al. (1999) ont effectué des observations similaires. En effet, ils ont observé que plusieurs cellules ont un patron de décharge similaire à celui des muscles. Cependant, un plus grand nombre de cellules ont montré un changement dans leur activité relié à la direction du mouvement du membre dans l'espace de façon indépendante du patron d'activité musculaire. Il est donc possible de suggérer que MI soit influencé à la fois par les dynamiques et par les cinématiques du mouvement.

Pour approfondir l'étude sur les effets de la posture du bras et de l'activité musculaire, la décharge des neurones de MI a été observée durant une tâche de mouvement d'atteinte à partir de deux postures différentes (Scott et Kalaska,



1997; Scott, 1997). Dans cette tâche, les cellules de MI sont influencées par la posture du bras et la direction du mouvement et l'activité corticale a un patron de décharge similaire à celui des muscles enregistrés. Li et al. (2001) ont utilisé une tâche différente, soit une tâche d'adaptation au champ de force et ils ont également observé que les cellules de MI peuvent être modulées par les forces et que certaines cellules sont influencées par la direction du mouvement indépendamment des changements dans l'activité musculaire.

Ainsi, selon ces dernières études et nos résultats, la représentation de l'activité de la population de cellules de MI de même que l'activité des neurones individuels de MI semble refléter les changements dans le profil de forces et dans l'activité électromyographique, des paramètres dynamiques du mouvement, en plus d'être sensible à la direction du mouvement et la posture du bras, des paramètres cinématiques du mouvement.

Ceci n'est pas le cas des cellules de l'aire 5, qui ne montrent pas de patron triphasique dans la tâche de mouvement. De plus, dans la tâche isométrique, la population de MI semble plus active que celle de l'aire 5. Par contre, les neurones de l'aire 5 et ceux de MI semblent modulés de la même façon par la direction vers laquelle le mouvement est exécuté, qui représente les cinématiques du mouvement. Les cellules de l'aire 5 seraient ainsi davantage concernées par les cinématiques du mouvement alors que MI reflèterait les différences dans les dynamiques et les cinématiques du mouvement entre les

tâches, tout en étant davantage modulé par les dynamiques que par les cinématiques.

### **Implication de MI et de l'aire 5 dans le contrôle moteur**

Une hypothèse actuelle de l'organisation du contrôle moteur propose que les paramètres cinématiques et dynamiques soient traités et/ou représentés par des régions ou des mécanismes distincts. Ces deux catégories de paramètres sont également subdivisées de façon extrinsèque et intrinsèque. Les paramètres extrinsèques représentent tout ce qui est externe au corps comme la trajectoire de la main, la vitesse et la direction du mouvement ainsi que la direction de la force exercée par la main du sujet dans l'espace. Les paramètres intrinsèques concernent ce qui se rapporte au corps, donc la position des membres du corps les uns par rapport aux autres, les moments de force aux articulations et les patrons d'activité musculaire. Cette hypothèse suggère que les cinématiques extrinsèques ou dynamiques extrinsèques soient planifiées avant les cinématiques intrinsèques qui permettent ensuite aux dynamiques intrinsèques d'être déterminées pour exécuter le mouvement (Morasso, 1981; Abend et al., 1982; Soechting and Flanders, 1989; Krakauer et al., 2000; Bhat and Sanes, 1998; Riehle et Requin, 1989).

Dans la présente étude, les cinématiques ont été dissociées des dynamiques pour permettre d'observer l'activité de l'aire 5 et de MI par rapport à ces paramètres. Il est important de mentionner que cette étude ne permet pas de

dissocier les cinématiques extrinsèques des cinématiques intrinsèques, comme l'ont déjà fait Scott et Kalaska (1997), ni les dynamiques extrinsèques des dynamiques intrinsèques. Les résultats obtenus montrent que l'aire 5 serait principalement modulée par les cinématiques du mouvement alors que MI serait influencé par les dynamiques et par les cinématiques, les dynamiques y étant toutefois davantage représentées. Ainsi, il est possible de suggérer que l'aire 5 intervienne dans les premières étapes de la planification des mouvements d'atteinte manuelle, au niveau de l'intégration des signaux périphériques et centraux et de la planification des cinématiques du mouvement, alors que MI agirait plus tardivement dans la planification des dynamiques des mouvements et aurait un rôle dans l'exécution des mouvements. Cependant, MI serait également impliquée dans la planification des cinématiques du mouvement.

Cette étude soutient ainsi l'hypothèse que l'aire 5 du CPP soit impliquée dans l'intégration des informations sensorielles (Battaglia-Mayer, 2000, 2001; Ferraina et al., 2001; Caminiti et al., 1998; Marconi et al., 2001; Colby et Goldberg, 1999; Andersen et Buneo, 2002) et dans la planification initiale des mouvements (Graziano et Gross, 1998; Batista et al., 1999; Battaglia-Mayer et Caminiti, 2002; Andersen et al., 1997; Andersen et Buneo, 2002; Burnod et al., 1992; Kalaska et Crammond, 1995; Kalaska et al., 1997; Batista et al., 1999). De par ces rôles, l'aire 5 pourrait être une aire privilégiée dans les transformations sensorimotrices entre les cinématiques extrinsèques et intrinsèques en combinant les signaux sensoriels et en effectuant les transformations entre différents cadres de référence (Buneo et al., 2002). En

effet, des études ont montré que l'aire 5 est influencée par des paramètres intrinsèques (Scott et Kalaska, 1997; Battaglia-Mayer et al., 2001) et extrinsèques du mouvement (Lacquaniti et al., 1995). D'autres études seront cependant nécessaires pour confirmer cette dernière hypothèse.

De plus, parce que MI est influencé par les cinématiques en plus des dynamiques, les résultats de notre étude sont également en accord avec l'hypothèse que le cortex moteur soit impliqué dans la transformation entre les paramètres extrinsèques et intrinsèques du mouvement (Kalaska et al., 1996, Shen et Alexander, 1997; Kakei et al., 1999) requise pour l'exécution des mouvements dans laquelle MI aurait également un rôle à jouer (Riehle et Requin, 1989; Kalaska et al., 1992; Li et al., 2001).

En ce qui concerne le processus de la transformation sensorimotrice, les différentes cinématiques du mouvement, telles que la direction, la vitesse et la position du bras, pourraient ne pas être représentées en même temps dans MI. Elles seraient plutôt représentées de façon séquentielle, donc une après l'autre durant le déroulement de l'essai (Shen et Alexander, 1997 a; Ashe et Georgopoulos, 1994; Fu et al., 1995; Zhang et al., 1997; Kakei et al., 1999). En effet, plusieurs groupes de recherche ont étudié spécifiquement à quels moments différents paramètres cinématiques du mouvement sont reliés significativement à la décharge des neurones simples. Ils ont observé, de façon générale, que les cinématiques extrinsèques influencent davantage l'activité cellulaire dans les stades plus précoces du mouvement que les cinématiques intrinsèques. Bien que nos résultats ne permettent pas de déterminer à quels

moments les différentes composantes des cinématiques du mouvement influencent le plus la décharge des cellules de MI, le fait que les cinématiques soient représentées dans MI tend à supporter un rôle pour MI dans les transformations sensorimotrices. Il reste maintenant à déterminer de quelle façon, séquentielle ou simultanée, les dynamiques influencent l'activité corticale dans le processus de la transformation sensorimotrice.

### **Limites**

Certaines critiques pourraient être soulevées par rapport à cette étude. En effet, il pourrait être soulevé que la taille des échantillons dans l'aire 5 est petite, différente entre les deux régions cérébrales et non représentative de la région étudiée. La taille des échantillons dépend des enregistrements qui ont été effectués et de la facilité à trouver et à isoler des cellules. Seules les cellules répondant aux critères pré-établis ont été conservées. Ainsi, les cellules devaient être actives et directionnelles dans au moins une des deux tâches. Elles devaient aussi être reliées au mouvement des membres proximaux de l'épaule et du coude, que nous avons vérifié de façon passive et active. Aussi, l'analyse de la distribution des directions préférées des cellules a montré que pour les trois principales époques, RT, MT et THT, et à l'exception d'une seule situation, la distribution était uniforme autant pour les cellules de l'aire 5 (figure 7, Chapitre II) que pour les cellules de MI (non montré). De plus, en cartographiant les pénétrations effectuées sur la surface du cortex, nous avons pu constater que les enregistrements ont été effectués dans les régions

appropriées, soit dans la partie caudale de MI près de la scissure centrale (Sergio et al., 2004) et dans la partie antérieure du sulcus intrapariétal pour l'aire 5 (figure 3, Chapitre II). Finalement, bien qu'un effort ait été mis pour enregistrer des cellules des différentes couches cellulaires, l'isolation et l'enregistrement des grosses cellules pyramidales de la couche 5 était plus facile et plus stable, permettant leur enregistrement sur des périodes de temps assez longues.

Une autre critique pourrait émerger du fait que nous n'avons pas contrôlé les mouvements oculaires durant l'exécution des tâches. En effet, les cellules dans la région médiale de l'aire 5, entre autres, pourraient être influencées par la direction du regard, comme l'ont suggéré différentes études (Batista et al., 1999; Battaglia-Mayer et al., 2001; Ferraina et al., 2001; Powell et Goldberg, 2000, Goldberg et al., 2002; Buneo et al., 2002; Cisek et Kalaska, 2002). Certaines études proposent que l'activité cellulaire du CPP soit davantage influencée par des changements dans l'attention visuelle plutôt que dans l'intention de faire un mouvement (Colby et Goldberg, 1999; Powell et Goldberg, 2000, Goldberg et al., 2002). Bien que ces études n'aient pas exactement été effectuées dans la même région que la nôtre, nous ne pouvons pas enrayer totalement cette possibilité. Cependant, les stimuli visuels demeurent les mêmes pour les deux tâches et la différence d'activité cellulaire entre les deux tâches ne peut pas, non plus, être seulement expliquée par des changements dans l'attention. De plus, une évaluation passive du bras du singe, où les cibles n'apparaissaient pas, nous a permis de constater dans plusieurs cas que l'activité cellulaire dans

ces conditions répondait préférentiellement aux mouvements dans une direction et que celle-ci suivait celle observée durant l'exécution d'au moins une des tâches. Ainsi, les saccades oculaires ou les changements dans la direction du regard pourraient modifier la décharge des cellules, mais cette influence serait mineure par rapport à la réponse cellulaire au mouvement du bras.

### **Conclusions et directions futures**

Dans cette étude, nous avons enregistré des neurones dans l'aire 5 du cortex pariétal postérieur et dans le cortex moteur primaire alors que des singes effectuaient des mouvements d'atteinte d'une cible centrale vers une des huit cibles périphériques potentielles à l'aide d'une manette mobile (tâche de mouvement) ou fixe (tâche isométrique). Nous avons observé que les neurones de l'aire 5 sont davantage actifs dans la tâche de mouvement que dans la tâche isométrique et qu'ils sont modulés par la direction du mouvement et la posture du bras, des cinématiques du mouvement. De plus, ces neurones réagissent très peu aux changements dans les patrons de force exercés à la main, soient les dynamiques du mouvement. Par contre, les cellules de MI sont sensibles aux cinématiques de même qu'au dynamiques du mouvement.

Ces observations nous permettent de proposer que MI soit impliqué dans la planification de même que dans l'exécution des mouvements de même que dans les transformations sensorimotrices. Par contre, l'aire 5 serait davantage impliquée dans l'intégration des informations sensorielles, dans la planification

initiale des mouvements ainsi que dans la perception de l'espace. Cette aire pourrait aussi jouer un rôle dans le processus de la transformation sensorimotrice.

Une question intéressante consiste à distinguer entre les cinématiques intrinsèques et les cinématiques extrinsèques et à savoir si elles sont représentées dans l'aire 5 et dans MI. Des études ont démontré que MI et l'aire 5 peuvent représenter les paramètres extrinsèques et intrinsèques mais le débat reste ouvert. Malheureusement, notre étude ne permet pas de distinguer entre les paramètres extrinsèques et intrinsèques du mouvement. Pour ce faire, nous aurions pu, dans la tâche isométrique, varier la posture du bras, comme Sergio et Kalaska (1997, 2003) l'avaient déjà fait dans des études précédentes en enregistrant dans MI. Sergio et Kalaska (1997, 2003) avaient en effet constaté que l'activité de MI est influencée par ce paramètre intrinsèque. Bien que les cellules de l'aire 5 soient généralement moins actives dans la tâche isométrique, nous pourrions voir si différentes postures pourraient la moduler. Une autre tâche très intéressante est celle utilisée par Scott et Kalaska (1997) dans laquelle le singe devait effectuer des mouvements d'atteinte avec deux postures du bras différentes. Cette tâche permet de dissocier les paramètres extrinsèques et intrinsèques. Scott et Kalaska (1997) ont enregistré des cellules dans MI et l'aire 5 et ils ont observé que ces cellules sont influencées par la posture du bras. Il pourrait être intéressant de reprendre cette étude dans l'aire 5 en portant une attention particulière à la cartographie des enregistrements, pour voir comment varie la décharge en fonction de la position des cellules dans



l'aire 5. Par exemple, il est possible que les cellules situées plus antérieurement dans l'aire 5 déchargent différemment que les cellules plus postérieures car ces cellules sont situées plus près du cortex somatosensoriel primaire et pourraient être davantage influencées par les afférences sensorielles.

Pour étudier davantage l'effet des forces sur l'activité des neurones, nous aurions pu varier le niveau de force appliqué par le singe sur la manette dans la tâche isométrique. En effet, il aurait été possible d'augmenter la force nécessaire pour déplacer le curseur sur l'écran. Dans ce genre de tâche, le singe doit s'adapter à la nouvelle force et il doit bien la doser pour déplacer correctement le curseur. De plus, les patrons de forces et d'activité musculaire varient pour chaque niveau de force. De cette façon, nous aurions démontré sans équivoque l'effet des forces sur MI et nous aurions pu voir si l'amplitude de la force influençait l'activité des cellules de l'aire 5. En effet, si l'activité des cellules de l'aire 5 ne change pas en fonction du niveau de force exercé à la main, nous aurons la confirmation que ces cellules ne sont pas sensibles aux forces.

En terminant, une autre idée intéressante pourrait être d'injecter du muscimol dans des régions cérébrales spécifiques chez le singe pendant que celui-ci effectue différentes tâches d'atteinte sous contrôle visuel. Le muscimol a la propriété d'inactiver de façon réversible l'activité cérébrale autour du site d'injection. Nous pourrions par exemple injecter du muscimol dans différentes régions cérébrales comme l'aire 5 et MI et observer comment la performance

motrice est altérée par ces inactivations cérébrales. Une inactivation de l'aire 5 pourrait, par exemple, engendrer un déficit dans la perception du corps et de l'espace, dans l'attention, dans la préparation du mouvement ainsi que dans la correction des mouvements en cours. Une inactivation de MI pourrait plutôt causer un déficit dans l'exécution du mouvement. Nous pourrions aussi enregistrer l'activité cellulaire d'une région cérébrale en même temps, ce qui permettrait d'observer comment la décharge cellulaire d'une région cérébrale est liée à celle d'une autre région. Bref, une multitude d'expériences pourraient être réalisées, puisque ce type d'expérimentation n'a jamais, à ma connaissance, été réalisé.

Toutes les études sur les différentes régions cérébrales impliquées dans le contrôle moteur permettent de comprendre comment est organisé le mouvement. Ces études sont très utiles pour les chercheurs qui travaillent à construire des robots ou des bras robotisés qui ressemblent le plus possible à la réalité. Pour ce faire, l'information nécessaire doit être extraite de l'activité de populations neuronales pour contrôler les cinématiques du mouvement (Serruya et al., 2002; Wessberg et al., 2000; Tillery et al., 2003). En effet, Wessberg et al. (2000) ont enregistré l'activité cellulaire de grandes populations de neurones des lobes frontaux et pariétaux chez des primates pendant que ceux-ci effectuaient deux tâches de mouvements d'atteinte. L'activité cellulaire a ensuite été analysée et les chercheurs ont démontré qu'elle pouvait prédire la trajectoire de la main et qu'elle pouvait contrôler des bras robotisés (Wessberg et al., 2000). De plus, plusieurs chercheurs ont entraîné des singes à faire

bouger un curseur sur un écran (Serruya et al., 2002) ou en trois dimensions dans un environnement virtuel (Tillery et al., 2003) directement et immédiatement à partir de leur activité cérébrale. Pour ce faire, une population de neurones est sélectionnée et enregistrée simultanément. L'information requise pour déplacer le curseur est analysée et extraite de l'activité de ces neurones, ce qui permet de faire bouger le curseur. Les techniques doivent cependant être encore raffinées pour être plus précises et efficaces. Les études sur l'activité cellulaire des différentes aires cérébrales qui ont déjà beaucoup contribué au développement de ces techniques pourront aider à les améliorer.

## BIBLIOGRAPHIE

Abend W, Bizzi E, Morasso P (1982) Human arm trajectory formation. *Brain* 105: 331-348.

Ajemian R, Bullock D, Grossberg S (2001) A model of movement coordinates in the motor cortex: posture-dependent changes in the gain and direction of single cell tuning curves. *Cereb Cortex* 11: 1124-1135.

Andersen RA, Snyder LH, Bradley DC, Xing J (1997) Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. *Annu Rev Neurosci* 20: 303-330.

Andersen RA, Buneo CA (2002) Intentional maps in posterior parietal cortex. *Ann Rev Neurosci* 25: 189-220.

Andersen RA, Buneo CA (2003) Sensorimotor integration in posterior parietal cortex. *Adv Neurol* 93: 159-177.

Ashe J, Georgopoulos AP (1994) Movement parameters and neural activity in motor cortex and area 5. *Cereb Cortex* 4: 590-600.

Batista AP, Buneo CA, Snyder LH, Andersen RA (1999) Reach plans in eye-centered coordinates. *Science* 287: 257-260.

Batschelet E (1981) Circular statistics on biology. Academic Press, New York: 66-69.

Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Marconi B, Bullis JB, Lacquaniti F, Burnod Y, Baraduc P, Caminiti R (1998) Early motor influences on visuomotor transformations for reaching: a positive image of optic ataxia. *Exp Brain Res* 123: 172-189.

Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Mitsuda T, Marconi B, Genovesio A, Onorati P, Lacquaniti F, Caminiti R (2000) Early coding of reaching in the parieto-occipital cortex. *J Neurophysiol* 83: 2374-2391.

Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Genovesio A, Marconi B, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R (2001) Eye-hand coordination during reaching. II. An analysis of the relationships between visuomanual signals in parietal cortex and parieto-frontal association projections. *Cereb Cortex* 11: 528-544.

Battaglia-Mayer A, Caminiti R (2002) Optic ataxia as a result of the breakdown of the global tuning fields of parietal neurones. *Brain* 125: 225-237.

Battaglia-Mayer A, Caminiti R, Lacquaniti F, Zago M (2003) Multiple levels of representation of reaching in the parieto-frontal network. *Cereb Cortex* 13: 1009-1022.

Bennett KM, Lemon RN (1994) The influence of single monkey corticomotoneuronal cells at different levels of activity in target muscles. *J Physiol* 477: 291-307.

Bennett KM, Lemon RN (1996) Corticomotoneuronal contribution to the fractionation of muscle activity during precision grip in the monkey. *J Neurophysiol* 75: 1826-1842.

Bhat RB, Sanes JN (1998) Cognitive channels computing action distance and direction. *J Neurosci* 18: 7566-7580.

Boline J, Ashe J (1998) Time-course analysis of neural activity in motor cortex and area 5 during dynamic isometric force output. *Society for neuroscience abstracts* 24: 1261.

Boussaoud D, Bremmer F (1999) Gaze effects in the cerebral cortex: reference frames for space coding and action. *Experimental Brain Research* 128: 170-180.

Bremmer F, Schlack A, Duhamel JR, Graf W, Fink GR (2001) Space coding in primate posterior parietal cortex. *Neuroimage* 14: S46-S51.

Bullock D, Cisek P, Grossberg S (1998) Cortical networks for control of voluntary arm movements under variable force conditions. *Cerebral Cortex* 8: 48-62.

Buneo CA, Jarvis MR, Batista AP, Andersen RA (2002) Direct visuomotor transformations for reaching. *Nature* 416: 632-636.

Burnod Y, Grandguillaume P, Otto I, Ferraina S, Johnson PB, Caminiti R (1992) Visuomotor transformations underlying arm movements toward visual targets: a neural network model of cerebral cortical operations. *J Neurosci* 12: 1435-1453.

Burnod Y, Baraduc P, Battaglia-Mayer A, Guigon E, Koechlin E, Ferraina S, Lacquaniti F, Caminiti R (1999) Parieto-frontal coding of reaching: an integrated framework. *Exp Brain Res* 129: 325-346.

Buys EJ, Lemon RN, Mantel GW, Muir RB (1986) Selective facilitation of different hand muscles by single corticospinal neurones in the conscious monkey. *J Physiol* 381: 529-549.

Caminiti R, Johnson PB, Urbano A (1990) Making arm movements within different parts of space: dynamic aspects in the primate motor cortex. *J Neurosci* 10: 2039-2058.

Caminiti R, Johnson PB, Galli C, Ferraina S, Burnod Y (1991) Making arm movements within different parts of space: the premotor and motor cortical representation of a coordinate system for reaching to visual targets. *J Neurosci* 11: 1182-1197.

Caminiti R, Ferraina S, Mayer AB (1998) Visuomotor transformations: early cortical mechanisms of reaching. *Curr Opin Neurobiol* 8: 753-761.

Caminiti R, Genovesio A, Marconi B, Mayer AB, Onorati P, Ferraina S, Mitsuda T, Giannetti S, Squatrito S, Maioli MG, Molinari M (1999) Early coding of reaching: frontal and parietal association connections of parieto-occipital cortex. *Eur J Neurosci* 11: 3339-3345.

Cheney PD, Fetz EE (1980) Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J Neurophysiol* 44: 773-791.

Cheney PD, Fetz EE, Palmer SS (1985) Patterns of facilitation and suppression of antagonist forelimb muscles from motor cortex sites in the awake monkey. *J Neurophysiol* 53: 805-820.

Cheney PD, Fetz EE (1985) Comparable patterns of muscle facilitation evoked by individual corticomotoneuronal (CM) cells and by single intracortical microstimuli in primates: evidence for functional groups of CM cells. *J Neurophysiol* 53: 786-804.

Cisek P, Kalaska JF (2002) Modest gaze-related discharge modulation in monkey dorsal premotor cortex during a reaching task performed with free fixation. *J Neurophysiol* 88: 1064-1072.



Cisek P, Crammond DJ, Kalaska JF (2003) Neural activity in primary motor and dorsal premotor cortex in reaching tasks with the contralateral versus ipsilateral arm. *J Neurophysiol* 89: 922-942.

Coe B, Tomihara K, Matsuzawa M, Hikosaka O (2002) Visual and anticipatory bias in three cortical eye fields of the monkey during an adaptive decision-making task. *J Neurosci* 22: 5081-5090.

Colby CL, Goldberg ME (1999) Space and attention in parietal cortex. *Annu Rev Neurosci* 22: 319-349.

Corbetta M (1998) Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: identical, independent, or overlapping neural systems? *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 831-838.

Crammond DJ, Kalaska JF (1989) Neuronal activity in primate parietal cortex area 5 varies with intended movement direction during an instructed-delay period. *Exp Brain Res* 76: 458-462.

Crammond DJ, Kalaska JF (1994) Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *J Neurophysiol* 71: 1281-1284.

Crammond DJ, Kalaska JF (1996) Differential relation of discharge in primary motor and premotor cortex to movement versus actively maintained postures during a reaching task. *Exp Brain Res* 108: 45-61.

Crammond DJ, Kalaska JF (2000) Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *J Neurophysiol* 84: 986-1005.

Culham JC, Kanwisher NG (2001) Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex. *Curr Opin Neurobiol* 11: 157-163.

Desmurget M, Epstein CM, Turner RS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST (1999) Role of the posterior parietal cortex in updating reaching movements to a visual target. *Nature neuroscience* 2: 563-567.

Desmurget M, Grea H, Grethe JS, Prablanc C, Alexander GE, Grafton ST (2001) Functional anatomy of nonvisual feedback loops during reaching: a positron emission tomography study. *J Neurosci* 21: 2919-2928.

Evarts EV (1968) Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 31: 14-27.

Evarts EV (1969) Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *J Neurophysiol* 32: 375-385.

Evarts EV (1975) Brain mechanisms in motor control. *Life Sciences* 15: 1393-1399.

Ferraina S, Bianchi L (1994) Posterior parietal cortex: functional properties of neurons in area 5 during an instructed-delay reaching task within different parts of space. *Exp Brain Res* 99: 175-178.

Ferraina S, Battaglia-Mayer A, Genovesio A, Marconi B, Onorati P, Caminiti R (2001) Early coding of visuomanual coordination during reaching in parietal area PEc. *J Neurophysiol* 85: 462-467.

Fetz EE, Cheney PD (1980) Postspike facilitation of forelimb muscle activity by primate corticomotoneuronal cells. *J Neurophysiol* 44: 751-772.

Fetz EE (1993) Cortical mechanisms controlling limb movement. *Curr Opin Neurobiol* 3: 932-939.

Fu Q-G, Flament D, Coltz JD, Ebner TJ (1995) Temporal encoding of movement kinematics in the discharge of primate primary motor and premotor neurons. *J Neurophysiol* 73: 836-854.

Fu QG, Suarez JI, Ebner TJ (1993) Neuronal specification of direction and distance during reaching movements in the superior precentral premotor area and primary motor cortex of monkeys. *J Neurophysiol* 70: 2097-2116.

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, Massey JT (1982) On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* 2: 1527-1537.

Georgopoulos AP, Caminiti R, Kalaska JF, Massey JT (1983) Spatial coding of movement: a hypothesis concerning the coding of movement direction by motor cortical populations. *Exp Brain Res suppl.* 7: 327-336.

Georgopoulos AP, Caminiti R, Kalaska JF (1984) Static spatial effects in motor cortex and area 5: quantitative relations in a two-dimensional space. *Exp Brain Res* 54: 446-454.

Georgopoulos AP, Kettner RE, Schwartz AB (1988) Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population. *J Neurosci* 8: 2928-2937.

Georgopoulos AP, Ashe J, Smyrnis N, Taira M (1992) The motor cortex and the coding of force. *Science* 256: 1692-1694.

Geyer S, Matelli M, Luppino G, Zilles K (2000) Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol* 202: 443-474.

Glover S (2003) Optic ataxia as a deficit specific to the on-line control of actions. *Neurosci Biobehav Rev* 27: 447-456.

Goldberg ME, Bisley J, Powell KD, Gottlieb J, Kusunoki M (2002) The role of the lateral intraparietal area of the monkey in the generation of saccades and visuospatial attention. *Ann N Y Acad Sci* 956: 205-215.

Goodale MA, Milner AD (1992) Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci* 15: 20-25.

Goodale MA (1998) Visuomotor control: where does vision end and action begin? *Curr Biol* 8: R489-R491.

Goodale MA (2000) Occipitotemporal and occipitoparietal visual pathways in the primate brain. *Adv Neurol* 84: 75-86.

Gordon J, Ghilardi MF, Cooper SE, Ghez C (1994) Accuracy of planar reaching movements. II. Systematic extent errors resulting from inertial anisotropy. *Exp Brain Res* 99: 112-130.

Gordon J, Ghilardi MF, Ghez C (1994) Accuracy of planar reaching movements. I. Independence of direction and extent variability. *Exp Brain Res* 99: 97-111.

Graziano MS, Gross CG (1998) Spatial maps for the control of movement. *Curr Opin Neurobiol* 8: 195-201.

Graziano MS, Cooke DF, Taylor CS (2000) Coding the location of the arm by sight. *Science* 290: 1782-1786.

Graziano MS, Taylor CS, Moore T (2002) Complex movements evoked by microstimulation of precentral cortex. *Neuron* 34: 841-851.

Grea H, Pisella L, Rossetti Y, Desmurget M, Tilikete C, Grafton S, Prablanc C, Vighetto A (2002) A lesion of the posterior parietal cortex disrupts on-line adjustments during aiming movements. *Neuropsychologia* 40: 2471-2480.

Hamel-Paquet C, Sergio LS, Kalaska J (2002). Comparison of Representation of Task Dynamics in Parietal Cortex Area 5 and Motor Cortex, Program No 62.2. 2002 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC : Society for Neuroscience. Online.

Hamel-Paquet C, Sergio LS, Kalaska J (2003). Population-Vector Representation of MI Activity in Isometric-Force and reaching tasks, Program No 708.13. 2003 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC : Society for Neuroscience. Online.

Hepp-Reymond M, Kirkpatrick-Tanner M, Gabernet L, Qi HX, Weber B (1999) Context-dependent force coding in motor and premotor cortical areas. *Experimental Brain Research* 128: 123-133.

Hepp-Reymond M-C, Wyss UR, Anner R (1978) Neuronal coding of static force in the primate motor cortex. *J Physiol* 74: 287-291.

Iacoboni M (1999) Adjusting reaches: feedback in the posterior parietal cortex. *Nature neuroscience* 2: 492-494.

Jeannerod M (1994) The hand and the object: the role of posterior parietal cortex in forming motor representations. *Can J Physiol Pharmacol* 72: 535-541.

Johnson PB, Ferraina S, Caminiti R (1996) Cortical networks for visual reaching. I. Physiological and intrinsic anatomical organization of frontal lobe arm regions. *Cerebral Cortex* 6: 102-119.

Joseph JS, Optican LM (1996) Involuntary attentional shifts due to orientation differences. *Percept Psychophys* 58: 651-665.

Takei S, Hoffman DS, Strick PL (1999) Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science* 285: 2136-2139.

Kalaska JF, Caminiti R, Georgopoulos AP (1983) Cortical mechanisms related to the direction of two-dimensional arm movements: relations in parietal area 5 and comparison with motor cortex. *Exp Brain Res* 51: 247-260.

Kalaska JF, Hyde ML (1985) Area 4 and area 5: differences between the load direction-dependent discharge variability of cells during active postural fixation. *Exp Brain Res* 59: 197-202.

Kalaska JF, Cohen DAD, Hyde ML, Prud'homme M (1989) A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *J Neurosci* 9: 2080-2102.

Kalaska JF, Cohen DAD, Prud'homme M, Hyde ML (1990) Parietal area 5 neuronal activity encodes movement kinematics, not movement dynamics. *Exp Brain Res* 80: 351-364.

Kalaska JF, Crammond DJ (1992) Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science* 255: 1517-23.

Kalaska JF, Crammond DJ, Cohen DAD, Prud'homme M, Hyde ML (1992) Comparison of cell discharge in motor, premotor, and parietal cortex during reaching. In: "Control of arm movement in space: Neurophysiological and computational approaches" (R.Caminiti, P.Johnson & Y.Burnod, ed.). *Exp Brain Res suppl.* 22: 129-146.

Kalaska JF, Crammond DJ (1995) Deciding not to go: Neuronal correlates of response selection in a GO/NOGO task in primate premotor and parietal cortex. *Cerebral Cortex* 5: 410-428.



Kalaska JF (1996) Parietal cortex area 5 and visuomotor behavior. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 483-498.

Kalaska JF, Scott SH, Cisek P, Sergio LE (1997) Cortical control of reaching movements. *Curr Opin Neurobiol* 7: 849-859.

Kalaska JF, Sergio LE, Cisek P (1998) Cortical control of whole-arm motor tasks. *Novartis Found Symp* 218:176-190; discussion:190-201.

Kalaska JF, Cisek P, Gosselin-Kessiby N (2003) Mechanisms of selection and guidance of reaching movements in the parietal lobe. *Adv Neurol* 93: 97-119.

Krakauer JW, Pine ZM, Ghilardi MF, Ghez C (2000) Learning of visuomotor transformations for vectorial planning of reaching trajectories. *J Neurosci* 20: 8916-8924.

Lacquaniti F, Guigon E, Bianchi L, Ferraina S, Caminiti R (1995) Representing Spatial Information for Limb Movement - Role of Area 5 in the Monkey. *Cerebral Cortex* 5: 391-409.

Lacquaniti F, Caminiti R (1998) Visuo-motor transformations for arm reaching. *Eur J Neurosci* 10: 195-203.

Leiguarda RC (2003) Apraxias and the lateralization of motor functions in the human parietal lobe. *Advances in neurology* 93: 235-248.

Lemon RN, Mantel GW, Muir RB (1986) Corticospinal facilitation of hand muscles during voluntary movement in the conscious monkey. *J Physiol* 381: 497-527.

Lemon RN, Baker SN, Davis JA, Kirkwood PA, Maier MA, Yang HS (1998) The importance of the cortico-motoneuronal system for control of grasp. *Novartis Found Symp* 218: 202-215.

Li CSR, Padoa-Schioppa C, Bizzi E (2001) Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. *Neuron* 30: 593-607.

Maier MA, Bennett KM, Hepp-Reymond MC, Lemon RN (1993) Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *J Neurophysiol* 69: 772-785.

Marconi B, Genovesio A, Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, Caminiti R (2001) Eye-hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex. *Cereb Cortex* 11: 513-527.

Mascaro M, Battaglia-Mayer A, Nasi L, Amit DJ, Caminiti R (2003) The eye and the hand: neural mechanisms and network models for oculomanual coordination in parietal cortex. *Cereb Cortex* 13: 1276-1286.

McIntyre J, Stratta F, Droulez J, Lacquaniti F (2000) Analysis of pointing errors reveals properties of data representations and coordinate transformations within the central nervous system. *Neural Comput* 12: 2823-2855.

McKiernan BJ, Marcario JK, Karrer JH, Cheney PD (1998) Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a reach and prehension task. *J Neurophysiol* 80: 1961-1980.

Messier J, Kalaska JF (1999) Comparison of variability of initial kinematics and endpoints of reaching movements. *Exp Brain Res* 125: 139-152.

Messier J, Kalaska JF (2000) Covariation of primate dorsal premotor cell activity with direction and amplitude during a memorized-delay reaching task. *J Neurophysiol* 84: 152-165.

Moran DW, Schwartz AB (1999) Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J Neurophysiol* 82: 2676-2692.

Morasso P (1981) Spatial control of arm movements. *Exp Brain Res* 42: 223-227.

Mountcastle VB, Lynch JC, Georgopoulos AP, Sakata H, Acuna C (1975) Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J Neurophysiol* 38: 871-908.

Mountcastle VB (1995) The parietal system and some higher brain functions. *Cereb Cortex* 5: 377-390.

Murata A, Gallese V, Luppino G, Kaseda M, Sakata H (2000) Selectivity for the shape, size, and orientation of objects for grasping in neurons of monkey parietal area AIP. *Journal of Neurophysiology* 83: 2580-2601.

Nobre AC, Gitelman DR, Dias EC, Mesulam MM (2000) Covert visual spatial orienting and saccades: overlapping neural systems. *Neuroimage* 11: 210-216.

Ochiai T, Mushiake H, Tanji J (2002) Effects of image motion in the dorsal premotor cortex during planning of an arm movement. *J Neurophysiol* 88: 2167-2171.

Pouget A, Sejnowski TJ (1997) A new view of hemineglect based on the response properties of parietal neurones. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352: 1449-1459.

Pouget A, Driver J (2000) Relating unilateral neglect to the neural coding of space. *Current Opinion in Neurobiology* 10: 242-249.

Powell KD, Goldberg ME (2000) Response of neurons in the lateral intraparietal area to a distractor flashed during the delay period of a memory-guided saccade. *J Neurophysiol* 84: 301-310.

Prudhomme MJL, Cohen DAD, Kalaska JF (1994) Tactile Activity in Primate Primary Somatosensory Cortex During Active Arm Movements - Cytoarchitectonic Distribution. *J Neurophysiol* 71: 173-181.

Reina GA, Moran DW, Schwartz AB (2001) On the relationship between joint angular velocity and motor cortical discharge during reaching. *J Neurophysiol* 85: 2576-2589.

Riehle A, Requin J (1989) Monkey primary motor and premotor cortex: single-cell activity related to prior information about direction and extent of an intended movement. *J Neurophysiol* 61: 534-549.

Riehle A, MacKay WA, Requin J (1994) Are extent and force independent movement parameters? Preparation- and movement-related neuronal activity in the monkey cortex. *Exp Brain Res* 99: 56-74.

Rizzolatti G, Fogassi L, Gallese V (1997) Parietal cortex: from sight to action. *Curr Opin Neurobiol* 7: 562-567.

Rizzolatti G, Matelli M (2003) Two different streams form the dorsal visual system: anatomy and functions. *Exp Brain Res* 153: 146-157.

Rushworth MFS, Nixon PD, Passingham RE (1997) Parietal cortex and movement. I. Movement selection and reaching. *Exp Brain Res* 117: 292-310.

Rushworth MFS, Nixon PD, Passingham RE (1997) Parietal cortex and movement: II. Spatial representation. *Exp Brain Res* 117: 311-323.

Schwartz AB, Kettner RE, Georgopoulos AP (1988) Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement. *J Neurosci* 8: 2913-2927.

Schwartz AB (1992) Motor cortical activity during drawing movements: single-unit activity during sinusoid tracing. *J Neurophysiol* 68: 528-541.

Scott SH, Kalaska JF (1995) Changes in motor cortex activity during reaching movements with similar hand paths but different arm postures. *J Neurophysiol* 73: 2563-2567.

Scott SH, Kalaska JF (1997) Reaching movement with similar hand paths but different arm orientations. I. Activity of individual cells in motor cortex. *J Neurophysiol* 77: 826-852.

Scott SH, Sergio LE, Kalaska JF (1997) Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. II. Activity of individual cells in dorsal premotor cortex and parietal area 5. *J Neurophysiol* 78: 2413-2426.

Scott SH (1997) Comparison of onset time and magnitude of activity for proximal arm muscles and motor cortical cells before reaching movements. *J Neurophysiol* 77: 1016-1022.

Sergio LE, Kalaska JF (1997) Systematic changes in directional tuning of motor cortex cell activity with hand location in the workspace during generation of static isometric forces in constant spatial directions. *J Neurophysiol* 78: 1170-1174.

Sergio LE, Kalaska JF (1998) Changes in the temporal pattern of primary motor cortex activity in a directional isometric force versus limb movement task. *J Neurophysiol* 80: 1577-1583.

Sergio LE, Kalaska JF (2003) Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation. *J Neurophysiol* 89: 212-228.

Sergio LE, Hamel-Pâquet C., Kalaska JF (2004) Motor cortex neural correlates of output kinematics and dynamics during arm-reaching and isometric-force tasks. *J Neurophysiol*, in preparation.

Serruya MD, Hatsopoulos NG, Paninski L, Fellows MR, Donoghue JP (2002) Instant neural control of a movement signal. *Nature* 416: 141-142.

Shen L, Alexander GE (1997) Neural correlates of a spatial sensory-to-motor transformation in primary motor cortex. *J Neurophysiol* 77: 1171-1194.

Shen L, Alexander GE (1997) Preferential representation of instructed target location versus limb trajectory in dorsal premotor area. *J Neurophysiol* 77: 1195-1212.

Simon O, Mangin JF, Cohen L, Le Bihan D, Dehaene S (2002) Topographical layout of hand, eye, calculation, and language-related areas in the human parietal lobe. *Neuron* 33: 475-487.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA (1997) Coding of intention in the posterior parietal cortex. *Nature* 386: 167-170.

Snyder LH, Batista AP, Andersen RA (1998) Change in motor plan, without a change in the spatial locus of attention, modulates activity in posterior parietal cortex. *J Neurophysiol* 79: 2814-2819.

Soechting JF, Flanders M (1989) Errors in pointing are due to approximations in sensorimotor transformations. *J Neurophysiol* 62: 595-608.



Soechting JF, Flanders M (1989) Sensorimotor representations for pointing to targets in three-dimensional space. *J Neurophysiol* 62: 582-594.

Soechting JF, Flanders M (1992) Moving in three-dimensional space: frames of reference, vectors, and coordinate systems. *Annu Rev Neurosci* 15: 167-191.

Steinberg O, Donchin O, Gribova A, Cardoso dO, Bergman H, Vaadia E (2002) Neuronal populations in primary motor cortex encode bimanual arm movements. *Eur J Neurosci* 15: 1371-1380.

Taira M, Boline J, Smyrnis N, Georgopoulos AP, Ashe J (1996) On the relations between single cell activity in the motor cortex and the direction and magnitude of three-dimensional static isometric force. *Exp Brain Res* 109: 367-376.

Thach WT (1978) Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. *J Neurophysiol* 41: 654-676.

Tillery SI, Taylor DM, Schwartz AB (2003) Training in cortical control of neuroprosthetic devices improves signal extraction from small neuronal ensembles. *Rev Neurosci* 14: 107-119.

Todorov E, Jordan MI (2002) Optimal feedback control as a theory of motor coordination. *Nat Neurosci* 5: 1226-1235.

Ungerleider LGMM (1982) Two cortical visual systems. In: Ingle DJ, Goodale MA, Mansfield RJW, eds Analysis of visual behavior Cambridge MA: MIT Press 549-586.

Van Donkelaar P, Lee JH, Drew AS (2000) Transcranial magnetic stimulation disrupts eye-hand interactions in the posterior parietal cortex. *J Neurophysiol* 84: 1677-1680.

Wessberg J, Stambaugh CR, Kralik JD, Beck PD, Laubach M, Chapin JK, Kim J, Biggs SJ, Srinivasan MA, Nicolelis MA (2000) Real-time prediction of hand trajectory by ensembles of cortical neurons in primates. *Nature* 408: 361-365.

Zhang J, Riehle A, Requin J, Kornblum S (1997) Dynamics of single neuron activity in monkey primary motor cortex related to sensorimotor transformation. *J Neurosci* 17: 2227-2246.

Zilles K, Eickhoff S, Palomero-Gallagher N (2003) The human parietal cortex: a novel approach to its architectonic mapping. *Adv Neurol* 93: 1-21.



## **Contribution personnelle à cet article**

J'ai contribué de façon significative à cet article. Dans un premier temps, j'ai procédé aux enregistrements de 44 des cellules du cortex moteur primaire retenues pour cet article. Ces cellules ont été sélectionnées parmi les 97 cellules que j'ai enregistrées dans un cylindre d'un singe.

De plus, comme pour l'article précédent, j'ai adapté plusieurs programmes d'analyses pour qu'ils puissent lire mes données. J'ai aussi aidé à améliorer, à corriger et à rendre fonctionnel plusieurs programmes qui ne donnaient pas les résultats attendus ou qui ne fonctionnaient tout simplement pas. J'ai également conçu certains programmes et participé à la réalisation de plusieurs autres. J'ai ainsi été impliquée activement dans toutes les analyses effectuées pour cet article.

Cependant, ma contribution à cet article a été secondaire. Lauren Sergio et John Kalaska ont fait la majorité des enregistrements et de la rédaction de cet article. Pour ces raisons, je suis deuxième auteur de cet article. Il n'en demeure pas moins que j'ai apporté une réelle contribution à ces travaux et c'est pourquoi cet article figure dans ce mémoire. De plus, les deux articles présentés dans ce mémoire se complètent et ont été écrits en parallèle. Plusieurs analyses se retrouvent donc dans les deux articles et il est intéressant de comparer les deux régions cérébrales entre elles.

## Déclaration des coauteurs de l'article

### 1. IDENTIFICATION DE L'ÉTUDIANT ET DU PROGRAMME

*Nom* : Catherine Hamel-Pâquet

*Sigle et titre du programme*: Sciences neurologiques (2-530-1-0)

### 2. DESCRIPTION DE L'ARTICLE

*Auteurs* : Lauren Sergio, Catherine Hamel-Pâquet et John Kalaska

*Titre*: Motor cortex neural correlates of output kinematics and dynamics during arm-reaching and isometric-force tasks

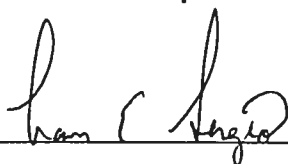
*Journal*: sera soumis au Journal of Neurophysiology

*date* : juin 2004

### 3. Déclaration de tous les coauteurs autres que l'étudiant

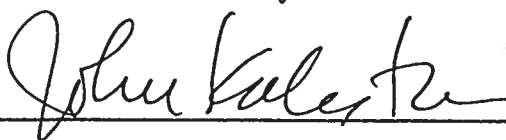
À titre de coauteur de l'article identifié ci-dessus, je suis d'accord pour que **Catherine Hamel-Pâquet** inclue cet article dans son mémoire de maîtrise qui a pour titre **Comparaison de la décharge de cellules dans l'aire 5 du cortex pariétal postérieur et le cortex moteur primaire dans des tâches motrices.**

Lauren Sergio



10 juin 2004

John Kalaska



10 juin 2004

Coauteur

Signature

Date

# **MOTOR CORTEX NEURAL CORRELATES OF OUTPUT KINEMATICS AND DYNAMICS DURING ARM-REACHING AND ISOMETRIC-FORCE TASKS**

Lauren E. Sergio<sup>1,2</sup>, Catherine Hamel-Paquet<sup>1</sup>, and John F. Kalaska<sup>1</sup>

Running Title: Task Dynamics and Motor Cortex Activity

Key Words: neural representations, coordinate transformations, non-human primates, single-cell recordings

<sup>1</sup> Centre de recherche en sciences neurologiques,  
Département de Physiologie,  
Université de Montréal,  
Montréal, Québec, Canada H3C 3J7

<sup>2</sup> Department of Kinesiology and Health Sciences,  
336 Bethune College,  
York University,  
4700 Keele Street,  
Toronto Ontario M3J 1P3

## Abstract

We recorded the activity of 132 proximal-arm-related cells in caudal primary motor cortex (MI) of two monkeys while they generated either isometric forces or limb movements against an inertial load. The forces and movements were in eight directions in a horizontal plane. The isometric force generated at the hand increased monotonically in the direction of the target force level. The force exerted against the load in the movement task was more complex, including a brief initial accelerating force in the direction of movement followed by a transient decelerating force approximately opposite to the direction of movement as the hand approached the target. EMG activity of proximal-arm muscles reflected the task-dependent differences in dynamics, showing directionally tuned ramp-like changes in activity during the isometric task, and a reciprocally tuned "triphasic burst" pattern in the movement task. As a result, the apparent instantaneous directionality of the EMG, when expressed in hand-centered spatial coordinates, remained stable throughout the isometric ramp but often showed a significant transient shift during the limb movements. Cell activity in MI showed corresponding significant changes in activity pattern and instantaneous directionality between the two tasks at both the single-cell and population levels. This momentary dissociation of discharge from the directional kinematics of hand displacement is evidence that the activity of many single proximal-arm related MI cells is not coupled only to the direction and velocity of hand motion.

## Introduction

Despite many years of neurophysiological study, a broad consensus on the nature of the representation of motor output in the discharge patterns of single cells and neuronal populations in primary motor cortex (M1) remains elusive. Correlates of cell activity have been demonstrated with the static and dynamic forces and torques generated across single joints (Ashe 1997; Cabel et al. 2001; Cheney & Fetz 1980; Evarts 1968,1969; Humphrey et al 1970; Thach 1978), by the whole limb (Ashe 1997; Cabel et al. 2001; Georgopoulos et al 1992; Kalaska et al 1989; Sergio & Kalaska 1997, 2003; Taira et al 1996), and during precision-pinch tasks (Smith et al. 1975; Maier et al. 1993; Hepp-Reymond et al 1999). Other studies have reported correlations between neuronal discharge and muscle activity patterns (Bennet & Lemon 1996; Holdefer & Miller 2002; Morrow & Miller 2003; Poliakov & Scheiber 1999). These various findings suggest that motor cortex functions at a level relatively close to the final motor output to muscles. In contrast, other studies employing whole-arm reaching movements to spatial targets or free-arm figural tracing motions have described relationships between M1 cell activity and various kinematic features of motor output such as target direction and distance, and the instantaneous direction, speed, and spatial path of hand movement (Ashe & Georgopoulos 1994; Caminiti et al 1990, 1991; Georgopoulos et al 1982, 1983, 1988; Kalaska et al 1989; Fu et al 1993,1995; Moran & Schwartz 1999a,b; Reina et al. 2001; Schwartz 1992, 1993, 1994; Schwartz & Moran 1999; Schwartz et al 1988, 2004). These latter results suggest that M1 functions at a higher level in the putative motor control



hierarchy further removed from the motor periphery, and generates an output signal that mainly defines what action to perform but provides relatively little information about how it should be performed.

A related controversy concerns the nature and origin of the coordinates of the parameter space(s) in which whole-limb motor output is encoded in M1. This debate centers around the degree to which cell activity is related to extrinsic spatial attributes of motor output or to intrinsic limb-, joint- or muscle-centered parameters (Caminiti et al 1990, 1991; Kakei et al. 1999, 2001, 2003; Scott & Kalaska 1997; Sergio & Kalaska 1997, 2003) and whether the reference frame is centered on the hand or on other parts of the limb (Cabel et al 2001; Caminiti et al 1990, 1991; Moran & Schwartz 1999a,b; Reina et al 2001; Schwartz 1992, 1993, 1994; Scott & Kalaska 1997; Sergio & Kalaska 1997, 2003). Still other findings suggest that the nature and origin of the framework may vary with time prior to and during the performance of a motor action (Fu et al 1993, 1995; Scott & Kalaska 1996, 1997; Sergio & Kalaska, 2003; Shen & Alexander 1997; Zhang et al. 1997).

Besides its obvious theoretical significance, this issue has recently taken on added importance because of rapid advances in the development of neuroprosthetic technologies that use signals extracted from populations of M1 neurons to control robotic devices (Serruya et al 2002; Taylor et al 2002; Carmena et al 2003). The performance of these systems could be significantly improved if decoding algorithms used to extract control signals from neuronal

activity were guided by improved knowledge of the nature of the motor output representation in M1.

The present study investigates the issue of the representation of the dynamics of whole-arm motor tasks in M1. Monkeys alternately performed a whole-arm isometric force task and a reaching movement task to make ramp-like displacements of a cursor between targets on a monitor screen. Both tasks imposed an identical global behavioral constraint based on the direction of motor output measured at the hand. In the isometric task, the monkeys used their arm to generate isometric force ramps at the hand in eight spatial directions in a horizontal plane. In the movement task, they made ramp displacements of the hand in the same eight spatial directions in the horizontal plane to displace a large pendular mass that they held in their hand. In the isometric task, the direction and time course of the global behavioral constraint (cursor motion) and of the causal forces at the hand were co-linear and isomorphic. In the movement task, in contrast, they were dissociated by the need to compensate for the effects of the inertial load imposed by the pendulum. As a result, the monkeys had to generate complex patterns of output forces at the hand in the horizontal plane to respect the behavioral constraints of the movement task, but those output forces were not overtly controlled by the task, unlike the situation in the isometric task. The results show that the activity of many single M1 neurons and the net population signal in M1 reflected the large differences in the time course and directionality of output dynamics between the two tasks to a much greater extent than they did the large differences in the output kinematics or the

similarity in the global behavioral constraints of the two tasks. Preliminary results have been reported previously (Sergio & Kalaska 1998).

## **Materials and methods**

### *Task apparatus*

Two juvenile male rhesus monkeys (*Macaca mulatta*; 3.4-7.0 kg, 3.4-6.1 kg) were trained to perform both an isometric force task and a limb movement task. In the isometric force task, the monkeys held in their hand a 20 mm diameter ball on the end of a 65 mm vertical rod that was attached to a 6 degree-of-freedom force/torque transducer (Assurance Technologies Inc., F3/T10 system) placed in front of them (Sergio and Kalaska 1997, 2003). They used their whole arm to exert isometric forces against the rigid manipulandum rod. Force data were sampled every 5 msec. In the movement task, a second, identical handle/force transducer assembly was housed in the base of a 1.6 meter long weighted pendulum. The weight of the complete transducer assembly was 1300 g, and the pendulum plus transducer was 2600 g. Therefore, unlike previous studies in our lab (Cisek et al 2003; Crammond & Kalaska 1996, 2000; Kalaska et al 1989; Scott & Kalaska 1997), the manipulandum imposed a significant inertial load that the monkeys had to displace rapidly and accurately between targets.

In both tasks, the manipulandum rod passed freely through a small hole in a thin metal plate that was attached by hinges to the top of the transducer housing on the edge furthest away from the monkey. The free end of the plate closest to the monkey sat on a micro-switch. If the monkey rested its hand on the plate or otherwise applied forces to it, the switch would close and halt the task. In this way, all forces generated at the hand were applied only to the manipulandum rod and were sensed by the force transducer.

A computer monitor was positioned at eye level 60 cm in front of the monkey. In the isometric task, a cursor displayed on the monitor gave continuous feedback corresponding to the current force level applied to the force transducer in the X-Y (horizontal) plane. The X-axis was aligned to the 0°-180° (right-left) direction in front of the monkey, and the Y-axis to the 90°-270° direction (Figure 1). In the movement task, an emitter attached to the pendulum base allowed a sonic digitizer (Science Accessories Corporation, model GP-9) to measure its X-Y position at 55 Hz with a resolution of 0.1 mm. Cursor motion in the movement task gave position feedback about the current spatial location of the base of the pendulum. In both tasks, the monkey's starting hand location was at the midline, 20 cm in front of the monkeys' sternum, approximately level to the zygoid process.

### *Behavioural task*

At the start of each trial of the isometric task, a circle appeared at the center of the monitor screen, and the monkey was required to generate a small static force (0.3 N) away from its body to maintain the cursor within the central force target for a variable period of time (ranging from 1-3 sec). At the end of this hold time, the central target disappeared and one of eight peripheral force targets (diameter: 0.28 N) arrayed in a circle around the central target appeared. The separation of the centers of the central and peripheral targets corresponded to a 1.5 N change of force. The monkey generated a force ramp in the indicated direction in the horizontal plane to move the cursor into the peripheral target, and held it there for 2000 msec to receive a liquid reward (Figure 2). Note how the animals generated a smooth force ramp, and did not relax the bias force before directing a force toward the peripheral target. Target directions were spaced at  $45^\circ$  intervals, starting from  $0^\circ$  (directly to the right) and rotating counterclockwise. The eight targets were repeated five times in a randomized-block design. These 40 trials comprised one data file.

An identical sequence was followed in the movement task. On the monitor, the cursor position corresponded to the X-Y spatial position of the pendulum base. The monkey had to push the pendulum slightly away from its body to position the cursor in the central target. Movements of 8 cm were required to displace the cursor from the central to the peripheral targets. The force exerted by the monkey as it held the weighted pendulum at the peripheral targets ranged from

0.75 N to 1.2 N.

The monkeys also received continual visual feedback about the forces generated at the hand in the vertical (Z) axis in both tasks. A rectangular box was drawn about the cursor (Figure 1) and moved with it on the monitor as the monkey generated forces or movements in the horizontal plane. The vertical position of this box relative to the cursor was continuously adjusted as a function of the measured vertical forces. A small constant vertical offset in the display of the box required the monkey to apply a 0.3 N. downward force in the Z-axis to center the cursor in the box. This allowed the monkeys to rest their hand gently on the manipulandum while performing the tasks. The vertical length of the box was scaled as a function of the acceptable range of vertical forces (0.26 N for Monkey A, 0.5 N for Monkey B) about the constant vertical offset. If the Z-axis forces exceeded that range, the box shifted to a point where the cursor was no longer inside it, and the trial was terminated. In this way, the net output force vectors generated by the monkeys at the hand were confined to a narrow vertical range about the horizontal plane. This extra behavioral control prevented the monkeys from developing a strategy of systematically varying the Z-axis component of the net output force vectors at the hand as a function of motor output direction or task, which would confound the interpretation of cell activity.

The monkey performed files of 40 trials first in one task and then the other. The order of the tasks was varied from cell to cell, and duplicate sets of data files were sometimes collected from the same cell to ensure repeatability of results.

### *Data collection*

The animals were trained to >80% success rates in both tasks. They were then prepared for recording by implantation of a recording cylinder over primary motor cortex (MI) using standard aseptic surgical techniques (Kalaska et al. 1989).

Conventional techniques were used to record the activity of single cells in MI (Kalaska et al. 1989). During each recording session, a microelectrode was advanced through the cortex while the animal performed the movement task. When a cell was isolated, its task-related responses were tested initially by performing a few trials in several target directions. The passive responses of cells were studied by manipulating the arm joints, brushing the skin and palpating muscles. The arm was monitored for signs of movements or muscle contractions during low-threshold intracortical microstimulation (ICMS) of the cortex. If a cell responded to active or passive movements of the contralateral shoulder and/or elbow but not to more distal joints, and displayed directional tuning in at least one of the tasks, it was then subjected to further study. Attempts were made to record cells from all cortical layers.

In both monkeys, activity was recorded from 16 proximal-arm muscles in separate recording sessions. Muscles were implanted percutaneously with pairs of Teflon-insulated 50  $\mu$ m single-stranded stainless steel wires. Implantations were verified by passing current through the wires to evoke focal muscular

contractions ( $< 1.0$  mA, 30 Hz, 300 msec train). Multi-unit EMG activity was amplified, band-pass filtered (100-3000 Hz), half-wave rectified, integrated (5 msec time bins) and digitized on-line at 200 Hz. The muscles studied were the biceps brachii, brachialis, anterior deltoid, medial deltoid, posterior deltoid, dorsoepitrochlearis, infraspinatus, latissimus dorsi, pectoralis, subscapularis, supraspinatus, teres major, rostral trapezius, caudal trapezius, triceps longus, and triceps medialis. These recordings were done to assess the general effects of the isometric versus the movement task on EMG activity in this task to provide a benchmark against which to compare cell activity. They were not designed as a definitive biomechanical study of the response properties of each muscle. A total of 32 sets of muscle recordings were obtained from these 16 muscles in both animals.

Near the end of recordings in each cylinder, small electrolytic lesions were made (5-10  $\mu$ A, 5 seconds) in selected penetrations. At the conclusion of the experiment, the monkeys were deeply anaesthetized with barbiturates and perfused with buffered saline and formalin. Pins were inserted into the cortex at known grid coordinates to delimit the area from which cell recordings were made, and the cortex was sectioned to permit localization of the marked penetrations.



### *Data analysis*

Four sequential behavioral epochs were defined in both tasks. Center hold time (CHT) ended when the peripheral target appeared. Reaction time (RT) was the interval between presentation of the peripheral target and the first detectable significant change in force measured by the transducer. Movement time (MT)/dynamic force time (DFT) ended when the cursor first stabilized at a constant spatial position (movement task) or force level (isometric task) within the peripheral target circle. Target hold time (THT) was the remaining period of static hold in the target window.

A repeated measures ANOVA was used to test for a significant main effect of direction and task, and for direction-task interactions ( $p < 0.01$ , 5V program, BMDP Statistical Software, Inc. CA) in all epochs.

An interaction between force direction and task on a cell's discharge could express itself in at least two different but non-exclusive ways (Scott & Kalaska 1997). The cell's directional tuning could change between the isometric and movement tasks independent of any discharge rate changes. Alternatively, the directional tuning of the cell could remain constant, but the range of changes in cell discharge as a function of force direction (directional dynamic range) could vary between the tasks. Analyses were performed to evaluate both possible effects.

The EMG activity recorded from proximal-arm muscles was subjected to the same analyses as the cells. Whenever analyses required the pooling of results from cells or muscles, all data collected while the monkeys performed the task with the left arm were subjected to a mirror-image transformation about the 90°-270° (Y) axis.

#### TIME COURSE OF CHANGES IN DIRECTIONAL TUNING

To test for any change in directional tuning between tasks, a temporal analysis of cell directional tuning was performed on a trial-by-trial basis. Spike data were aligned to the moment of force onset (i.e., end of RT epoch) for all trials in each task. Cell discharge rate, including partial spike intervals, was then calculated within a 50 msec sliding time window at a fixed time interval relative to force onset, for each trial. The cell activity within the window for the 40 trials in each task was tested for a significant relation to direction (ANOVA,  $p < 0.01$ ), and the instantaneous preferred direction (PD) of the windowed activity was calculated for the complete data set of 40 trials (Sergio & Kalaska 1998). The statistical significance of each directional tuning curve was tested using a bootstrapping method to assess whether the degree of directional bias of the tuning curve could have occurred by chance (Georgopoulos et al. 1988; Sergio and Kalaska 2003).

The change in PD between the two tasks was calculated for all cases of significant directional tuning in a given time window for both the isometric and movement task. To determine whether this PD shift was significant, a second

bootstrapping procedure was used. This second procedure assessed whether the difference in PDs between the two tasks could have occurred by chance. It was based on the assumption that if the tuning function of a cell is the same in the two tasks, then the distribution of differences of the bootstrapped estimates of cell PD between the tasks will be normally distributed about 0° difference. This test was implemented as follows. First, we generated a bootstrapped estimate of the directional tuning curve of the cell in the movement task by random selection with replacement of five measures of the discharge rate of the cell from the sample of five single trials at each of the eight directions, separately. From these 40 sampled trials, a bootstrapped estimate of the PD ( $PD_m$ ) was calculated by standard methods. This was repeated for the data in the isometric task to calculate its  $PD_i$ . The task-dependent difference in direction between the bootstrapped movement and isometric task PDs, ( $\Delta PD_t$ ) was then calculated. This was repeated 1000 times to generate a distribution of 1000 bootstrapped  $\Delta PD_t$  values, which were then rank ordered. The high and low limits of the 95% confidence interval (CI) were defined as the 25<sup>th</sup> and 975<sup>th</sup> largest  $\Delta PD_t$  values (two-tailed test). A cell was considered to have undergone a significant shift in PD during the isometric task compared to that in the movement task if it was: a) significantly directionally tuned in both tasks in that time window, and b) the value of 0° for  $\Delta PD_t$  fell outside of the 95% CI of the distribution of bootstrapped  $\Delta PD_t$  (i.e., the null hypothesis that the mean value for  $\Delta PD_t = 0^\circ$  can be rejected at  $p < 0.05$ , two-tailed test). The temporal evolution of the directional tuning of each cell's activity was studied by advancing the 50-msec sliding window in 10 msec steps, beginning 200 msec

before force onset and ending 1200 msec after force onset, during the period of static hold of the cursor at the peripheral target, and repeating the tests for significant directional tuning in each task and significant differences in tuning between tasks at each step.

#### CHANGES IN DYNAMIC RANGE

The effect of task on the size of the direction-related variation of a single cell's activity was tested in the following manner. The dynamic range (DR) was defined as the difference between the largest and smallest mean discharge rate associated with different directions of isometric force or arm movement during a given trial epoch (RT, DFT, THT) for a given task.

#### POPULATION-VECTOR ANALYSIS

Most of the preceding analyses were based on an examination of single-cell data. To further study the effect of task on MI cell activity, the population vector for each force direction was calculated for each task during RT, DFT, and THT (Georgopoulos et al., 1983, 1988). For this analysis, the magnitude of cell discharge in each force direction was the change in activity from the epoch grand mean across all 8 directions.

Lastly, to examine the correspondence between the neuronal population vectors and the direction of exerted forces in greater temporal detail, a population-vector analysis was repeated after binning all the single-trial data into non-overlapping 20-msec windows, aligned to force onset in each task, beginning 400 msec prior

to force onset and continuing for 1600 msec. The moment-to-moment X-Y forces were likewise analyzed at 20-msec intervals. The resulting time sequence of 20-msec population vectors and their corresponding 'neural trajectories' were compared between the two tasks and with the time course of measured net force outputs.

The population vector for a given motor output is calculated by vectorial summation of the individual vectorial contribution of each single cell oriented along its own unique PD. However, the apparent PD of a cell can change from window to window, in part because the stochastic nature of cell activity is accentuated when examined at such short (20 msec) time intervals. Furthermore, the apparent directionality of M1 cells often showed dramatic systematic changes during the MT epoch of the movement task (Sergio & Kalaska 1998). This raises the question of how to identify the presumed directional influence of a given cell on motor output at a given moment in time, and thus its contribution to the evolving population signal.

To address this question, we assumed that the directional influence exerted by each cell on peripheral motor output remains stationary, at least over the time frame of single trials and single data files. We observed that the apparent directional tuning of muscles and single M1 cells was generally similar between isometric and movement tasks during the RT and especially the THT epochs. Therefore, we calculated the PD of the M1 cells using the average discharge of each cell during the THT epoch in each task, and used it as the canonical PD of

the cell for each 20-msec window of the corresponding task.

## Results

### *Data base*

Task-related activity from both tasks was recorded from 132 cells during 134 penetrations in the primary motor cortex (M1) of 3 hemispheres from two juvenile monkeys (71 and 17 cells from the left and right hemispheres of Monkey A, and 44 cells from the right hemisphere of Monkey B). The large majority of the cells were recorded from the cortex in the anterior bank of the central sulcus, forming the caudal half of M1. To be included in the data sample, a cell had to be related to movements of the proximal arm (see Methods) and directionally tuned during RT, MT or THT in at least one of the tasks. As in previous studies in our lab (Crammond & Kalaska 1996; Kalaska et al 1989; Scott & Kalaska 1997; Sergio & Kalaska 2003), the cell sample was strongly biased towards cells related to movements involving the shoulder and shoulder girdle. Fewer cells were related primarily to the elbow, and any cells with a clear relation to wrist or hand movements were not retained in the cell sample.

All cells tested were active to one degree or another in both tasks. The same was also true for the many cells which met the criteria for inclusion in the sample but were lost before complete data sets were collected, and for the many other cells that were tested in these tasks but were not studied further because of

inappropriate somatotopy or other reasons. There was no evidence of significant populations of cells that were preferentially related only to one or the other of the isometric or movement tasks.

### *Task performance*

The spatial directionality of the X-Y trajectories of forces and movements were very similar between the two tasks (Figure 2). Thus, the monkeys were able to produce smooth changes in either hand location or isometric force (the experimentally controlled variable in each task) to displace the cursor from the central to the peripheral targets.

In contrast, the temporal profile of the forces measured at the hand differed between tasks. A temporal force profile was calculated as the component of the force resolved along the axis of target direction, averaged across all trials in that direction. In the isometric task, the force profile consisted of a ramp increase in the direction of the target force level (Figure 2a). The force profile in the movement task was considerably more complex, including a large initial accelerating pulse in the desired direction of motion, then a smaller decelerating force applied in the opposite direction, and finally a static force level required to hold the pendulum over the peripheral target (Figure 2b).

*Muscle activity: general patterns*

The observed changes in force output at the hand were paralleled by task-related changes in muscle activity (Figure 2, 4). In the isometric task, a given muscle displayed a ramp increase in activity, beginning approximately 50 msec prior to force onset, across a range of force directions centered on its preferred direction (Figure 2a, 4a). The same muscle would display little or no activity in a range of force directions opposite to its line of action.

The EMG pattern was notably different for the movement task. When displacing the handle to peripheral targets, muscles acting across the shoulder often exhibited the classic triphasic burst pattern. This would manifest itself as an initial burst of activity prior to force onset and movement in the muscle's preferred direction, then a decrease or complete pause in activity, followed by a sustained increase in tonic contractile activity after the hand stabilized at the peripheral target (Figure 2b, 4b). In the opposite direction, a single delayed 'antagonist' burst of activity would often be generated around the time of the peak movement velocity and the decrease or reversal of measured forces exerted on the pendulum handle (Figure 2b, 4b). If the muscle was tonically active while holding at the center before targets appeared, the delayed burst was usually preceded by a transient decrease in muscle activity, and then followed by a sustained decrease while holding the pendulum over targets opposite to the muscle's preferred direction. The delayed burst was typically much smaller in amplitude than the initial 'agonist' burst of the muscle of the



muscle in its preferred direction (Figure 2b, 4b; Sergio & Kalaska 1998). Interestingly, the antagonist burst was more prominent for muscles whose preferred direction was along the lateral ( $0^{\circ}$  -  $180^{\circ}$ ) axis, such as the deltoids and pectoralis, and less prominent for muscles oriented along the  $90^{\circ}$  -  $270^{\circ}$  axis, such as elbow flexors and extensors.

In both tasks, performance was characterized by reciprocally controlled activation of muscles whose preferred directions were oppositely oriented. There was little or no evidence of extensive co-contraction of antagonist muscles in these highly practiced monkeys.

#### *Neural activity: general patterns*

We observed three basic temporal patterns of activity of cells at their preferred direction in the isometric task. Many cells showed a simple increase in their tonic discharge at their preferred direction (57/132, 43%). In others, the tonic increase was preceded by an initial phasic increase in activity, preceding the period of dynamic force production (34/132, 23%; Figure 3a,c; 4c). A third group of cells emitted primarily a phasic burst in their preferred direction, with relatively little sustained change in tonic activity after the completion of the force ramp (30/132, 23%). Eleven cells were unclassifiable. Typically, cells emitted a reciprocal phasic or tonic suppression of activity during the production of forces in the opposite direction for all cell types (Figure 3a,c;4c).

In contrast, the pattern of cell activity seen in the movement task often changed markedly compared to the isometric task. The largest single group of cells (80/132, 61%; Figure 3b,c; 4d) displayed a complex and fragmented "triphasic" response profile, characterized by an initial phasic burst in their preferred movement direction, followed by a brief pause and then a sustained tonic activity increase in activity, often beginning with a second, post-pause burst of activity. In addition, many of those same cells displayed a reciprocal pattern in the opposite direction, including a momentary pause in activity, then a brisk delayed phasic burst during the movement itself, followed by a sustained decrease in activity while holding the pendulum over the targets (Figure 3b,c; 4d). This pattern was never seen for those same cells in the isometric task. The next largest group (26/136 cells, 20%) showed primarily a phasic response at their PD, 17 cells (13%) were tonic, 5 were tonic with an initial phasic overshoot but without a pronounced transient pause (phasic-tonic; 5%) and 3 cells were unclassifiable. Cells of all three of the response patterns seen in the isometric task showed a tendency to convert to a triphasic pattern to different degrees in the movement task.

These changes in cell activity typically paralleled and led the differences in force profiles between tasks (Figure 3c). For instance, in the movement task, cell activity increased before the two phases of force generation in the cell's preferred direction. The momentary pause in discharge during movements in the preferred direction and the delayed burst in the opposite direction both occurred shortly after movement onset during the initial acceleration phase of the

movement. Timing of these transient changes in cell activity varied from cell to cell, but typically preceded the onset of the deceleration phase of each movement.

Although both muscles and cells showed changes in activity that paralleled the changes in output forces between the two tasks, there were also significant differences between muscle and single-cell activity. One important difference is the initial phasic increase in activity often displayed by cells at their preferred direction in the isometric task, that was not reflected in the temporal profile of net force output (Figure 2, 3,4). This initial phasic overshoot of activity was never seen in muscles, which only showed gradual ramp increases in contractile activity whose time course closely matched the ramp increase in forces (Figure 2, 4a). Second, the delayed 'antagonist' burst of cell activity during movements opposite to a cell's preferred direction was often as intense or even more intense than the pre-force-onset 'agonist' burst of the cell prior to movements in its preferred direction (Figure 3b, 4d; Sergio & Kalaska 1998). Such strong 'antagonist' bursts were never observed in the muscle activity, which were instead always substantially weaker than the muscle's agonist burst in its preferred movement direction in the present task (Figure 2,4b) Third, a number of M1 cells showed a pronounced rebound burst at the end of the momentary pause in activity during movements in their preferred direction, before settling down to a stable tonic discharge rate during the THT (Figure 3,4d; see also Figure 9). Such rebound bursts were also not evident in EMG activity (Figure 2,4b).

### *Analysis of variance of activity in different trial epochs*

A one-way analysis of variance was performed as a first step to assess the effect of task and direction on cell discharge and muscle activity (Table 1). The results follow the same trends seen in an earlier preliminary report (Sergio & Kalaska, 1998). In general, significant effects were prominent in all post-GO trial epochs, but were less common in RT than in later epochs. For instance, the incidence of cells that showed a significant difference in grand mean discharge rate across all movement directions between the two tasks (main effect of task) increased from 50% of cells in RT to 73% in MT/DFT. The discharge rate for a high percentage of cells was also influenced by direction of movement or force generation across tasks (main effect of direction) during RT (81%), MT/DFT (98%), and THT (95%). Most notably, the number of cells that showed differences in directional responses as a function of task (task-direction interaction) increased sharply from 23% in RT to 88% in MT/DFT and 79% during THT. Muscle activity showed very similar trends (Table 1).

### *Effect of task on directional tuning of cell activity in different behavioral epochs*

An examination of the correspondence between tasks of a given cell's preferred direction further emphasizes these task-related differences. Figure 5 presents scatter plots comparing directional tuning of MI cells in the two tasks, calculated by averaging the activity of cells during the entire target hold time (THT) or movement time (MT) epochs. During THT, preferred directions were similar

between the two tasks, as indicated by the clustering of points along the unity line (Figure 5b). During MT, because there were more variations due to the complex temporal profile of activity in the movement task, there is a much weaker relationship between a cell's preferred direction in the isometric task (which was still generally toward the peripheral target) versus the movement task (Fig. 5a).

*The effect of task on dynamic range of cell activity in different behavioral epochs*

The ANOVA revealed a number of cells for which there was an interaction effect between task and target direction. Such an effect could be due to changes in a cell's directional tuning in the different tasks, as shown by the directional analysis. However, an interaction effect between direction and task could also be due to task-dependent changes in the depth of a cell's directional tuning curve. To test this possibility, we calculated the dynamic range (DR) of direction-related changes in cell activity (see Methods) for each cell in both tasks during RT, MT/DFT, and THT.

Figure 6 shows a comparison of individual cell DR between tasks for RT, MT/DFT, and THT. Overall, the dynamic range was greater in the DFT and MT epochs compared to the RT and THT epochs for both tasks. In the isometric task, the mean DR values were 18.4 imp/s (RT), 31.7 imp/s (DFT) and 19.5 imp/s (THT). In the movement task, the mean DR values were 18.4 imp/s (RT), 24.4 imp/s (DFT) and 20.8 imp/s (THT). The DR distribution was significantly

smaller during the MT epoch than during the corresponding DFT period of the isometric task (paired t-test,  $P < 0.01$ ). In contrast, there were no significant differences in DR distributions between tasks during the RT and THT epochs. Furthermore, the correlation between the DR observed in the two tasks for a given cell was much weaker during the MT/DFT epoch than during the other trial epochs (Figure 6;  $R^2 = 0.11$  in the MT/DFT epoch versus 0.46 and 0.41 in the RT and THT epochs, respectively). Both of these effects on activity during the MT/DFT epoch may be due in large part to averaging cell activity across the entire duration of the MT epoch of the movement task, which often included a momentary pause during movements in the cell's PD and a delayed burst in the opposite direction (Fig 3b, c). As with the directional analysis, the dynamic range analysis showed that cell activity was most different between the two tasks during the dynamic period of motor output (MT and DFT epochs).

#### *Changes in directional tuning over time within and between tasks*

The preceding epoch-based ANOVA and bootstrap directional analyses treat cell activity as a quasi-tonic signal over several hundred msec, by using the mean activity level of each cell or muscle in each behavioral epoch. This would mask any finer detail in the temporal pattern of activity. This had particularly marked consequences during the MT period of the movement task, when many cells displayed a momentary pause at their preferred direction and a delayed burst in the opposite direction. As a result, some of the cells failed the bootstrap test for directional tuning, while for others, the calculated PD pointed at some

arbitrary angle in between the direction of the initial burst and the later delayed burst in the opposite direction.

To better capture the details of a given cell's or muscle's instantaneous directionality over time, we performed a sliding-window analysis in which we repeated the bootstrap directional tests on a short 50 msec window of cell activity, incremented in 10 msec steps, aligned to the force onset in each trial (see Methods). When applied to an individual cell, the instantaneous PD often remained relatively constant throughout the trial in the isometric task (Figure 7a). For instance, the cell in Figure 7a became directional in the time windows shortly before force onset (time 0) with a preferred direction at about  $195^\circ$ , and retained that directional tuning with some minor fluctuations for the remainder of the trial (mean confidence interval of variation of windowed PDs:  $6.7^\circ$  from -100 msec to +1000 msec relative to force onset). In contrast, the pattern of directionality was often considerably more complex in the movement task (Figure 7b). The cell once again became directionally tuned shortly before force onset in the movement task, with a windowed PD near  $195^\circ$ . Shortly after force onset however, the directional tuning during each successive window began to change progressively, culminating in a transient deviation of almost  $180^\circ$ , to a momentary apparent PD of  $5^\circ - 30^\circ$  during the movement itself, as the sliding window spanned the period corresponding to the momentary pause in cell activity for movements to the left and the delayed burst for movements to the right (Figure 7b). The windowed PD then rapidly rotated back to about  $195^\circ$  near the end of movement, although for much of this time, the windowed activity was

not significantly unimodally tuned (Figure 7b, circles, bootstrap test for directionality).

To analyse the behaviour of the entire cell sample, a cumulative distribution was generated for each task of the angular difference between a cell's PD in a given time window and its PD during a baseline window spanning the time period  $\pm 50$  msec relative to force onset (Figure 7c). A cell had to be significantly directionally tuned both in the baseline window and in the particular sliding-window interval being tested to be included in the cell sample for that particular time step. The panels in Figure 7c illustrate the cumulative PD difference distributions for three different time windows in both the isometric and movement tasks. There were relatively small changes in the directional tuning of cells in the initial period of time following movement or force generation onset. For instance, in the time window 60 msec after force onset (Figure 7c, left panel) 65% (movement task) and 75% (isometric task) of the cells showed a windowed PD that differed from their baseline PD by less than  $20^\circ$ , and over 90% of the cells changed their PD by less than  $90^\circ$  in both tasks. This is not unexpected since the test time window is immediately adjacent to the baseline window. For the remainder of the trial, the cumulative distribution of windowed PD changes relative to baseline increased gradually in the isometric task (Figure 7c), but 53% of the cells were still within  $20^\circ$  of their baseline PD and 82% within  $90^\circ$  for the time window 620 msec after force onset (Figure 7c, right panel). During the MT period of the movement task, in contrast, cells very rapidly began to show a wide range of windowed PD differences from their baseline PD. For instance,



over 40% of the cells displayed windowed PD changes of  $90^\circ$  or more 250 msec after force onset (Figure 7c, middle panel; note that the distribution of PD changes in the movement task is very nearly uniform, that is, it deviates only slightly from a diagonal line on the plot). Towards the end of the MT epoch of the movement task, the windowed PD of many cells was once again similar to that displayed during the baseline window at force onset, and the distributions of PD changes was very similar between the two tasks (Figure 7c, right panel). A Mann Whitney U-test was performed on the cumulative distributions of PD differences at each time step to test if the mean angular deviation of the population was different between the two tasks. Population differences were significant at all time windows between 100 and 600 msec relative to force onset ( $p < 0.01$ ), corresponding to a majority of the mean behavioural MT (0 to 735 msec).

The preceding analysis assessed the stability of directional tuning of each cell at different times in a trial in a given task, relative to its tuning in a baseline period at force onset within that same task. We next compared the directional tuning properties of cells at the same relative point in time in the two tasks. Each cell was subjected to two bootstrapping procedures (see Methods). The first determined whether a cell was significantly tuned within a task at each 50 msec time window. In the isometric task, the number of directionally tuned cells increased rapidly during the RT epoch prior to force onset, then remained steady through THT (Figure 8a). At any given time after force onset, between 74% - 81% of the cells were directionally tuned in the isometric task. The

incidence of directional tuning followed a very similar time course in the movement task, except for a small transient decrease in the number of significantly tuned cells during 50 msec time windows between 100 and 300 msec after force onset (arrow, Figure 8a).

We then calculated the difference in PD for a given time window in each task. To be included in this analysis, a cell had to be directionally tuned in the same time window in both tasks. Initially (from -400 msec to -200 msec before force onset), the few cells that happened to be significantly directionally tuned in both tasks showed nearly random differences in PDs (Fig 8b, mean difference near  $90^\circ$ ). Very rapidly, as more cells became directionally tuned in both tasks (Figure 8a), the PD difference decreased rapidly, so that during the period  $\pm 100$  msec relative to force onset in each task, the directional tuning of the cells was very similar between tasks (Figure 8b). The mean PD difference then began to rise rapidly, peaking at  $93^\circ$  about 320 msec after force onset, and then declined again, returning to low values for the remainder of the trial. A corresponding analysis on muscle activity showed a similar pattern, shifted to slightly later times. A second bootstrapping procedure tested whether the change in directional tuning between tasks was significant at each time window for a given cell. An increasing percentage of directionally tuned cells displayed a significant PD change between tasks following force onset. This value peaked at 58% between 200 and 400 msec, and decreased to a fairly steady value around 35% beginning 700 msec after force onset (Figure 8c). A corresponding analysis showed similar trends for muscles (Figure 8c). The temporal pattern and mean

magnitude of neuronal PD differences did not change substantially when only those cells having significant PD differences between the two tasks were used (Figure 8b).

### *Population histograms*

Population histograms were generated for cell activity in the two tasks, by aligning all cells to their PD in different task epochs (Figure 9). To be included in a particular histogram, a cell had to be directionally tuned in that epoch of that particular task. When aligned to the cell tuning during the RT epoch (Figure 9a), mean population activity in the isometric task at the cell PD showed an abrupt increase in activity that peaked prior to force onset, and then declined to a stable tonic activity at about the same time as the net force output stabilized at the final target force level. This pronounced initial phasic overshoot of population activity at the PD was not paralleled by an overshoot of force output, which showed only a monotonic increase to the final target level. In the opposite force direction, the population activity decreased abruptly prior to force onset and remained at that level for the remainder of the trial.

The mean population activity of cells that were directionally tuned in the RT epoch of the movement task showed a much more complex time course consistent with what was observed for many single cells (Figure 9a). An initial phasic burst at the PD peaked and began to decline prior to the measured force onset. Activity reached a momentary minimum between 300 msec - 400 msec

after force onset, followed by a second 'rebound' burst and then a sustained tonic discharge rate for the remainder of the trial. In the opposite direction, mean population activity showed an initial transient suppression beginning at that same time prior to force onset as in the isometric task. This was followed by a brisk burst of activity peaking 300 msec - 400 msec after force onset, and then returning to a low tonic activity level for the rest of the trial.

When population histograms were generated for cells that were directionally tuned during the THT epoch of each task, the results were essentially the same in both tasks as when using the RT tuning (Figure 9c). The only notable differences were that the intensity of the initial phasic response component at the PD was slightly less intense in both tasks, and late tonic activity a little higher, compared to RT-aligned data, and that the reciprocal suppression in opposite direction is not evident prior to force onset. These small differences in population histograms reflect small differences in directional tuning at different times in the task (Crammond & Kalaska 1996, 2000).

These figures also reveal another difference between cell activity and net force outputs. The difference in activity between the two tasks reflects to a first approximation the differences in the time course of net force outputs. However, during the THT epochs of the two tasks, the net force output at the hand was typically about 0.5 N greater in the isometric task than in the movement task (Figure 9). However, the cell response histograms clearly converge on similar discharge levels during the THT epoch of both tasks.

Fig 10 illustrates the evolution of the different components of the population histograms for different directions of motor output relative to each cell's PD, in each task. In both tasks, the response profiles seen for motor output directions  $\pm 45^\circ$  relative to the PD were similar to that at the PD in both tasks. The responses in the orthogonal directions were clearly transitional, and a response profile that was reciprocal to that at the PD was evident for movements  $\pm 135^\circ$  and  $180^\circ$  away from the PD. Another striking feature of the population histograms is the similarity of the initial part of the histogram in the two tasks. The population response histograms differ between the tasks primarily during the MT epoch beginning at about the time of force onset in both tasks and ending at the time that the forces in the movement task reach their final stable level during THT.

In both Figure 9 and 10, all cells were aligned arbitrarily at their PD in each epoch, to capture the canonical direction-related changes in the time course of activity of the sample population. However, for any given direction of motor output, some cells will be near their PD while for other cells, the output will be nearly opposite to their PD. This can be simulated by subtracting the population histogram of the cells opposite to their PD from their histogram at their PD (Figure 11). The resulting difference histograms in the movement task show a strong initial response, followed by a net decrease in activity below baseline from 300 msec - 400 msec after force onset, and then a second abrupt increase in activity above baseline for the rest of the trial. This finding predicts that the transient changes in directional tuning seen in single cells during the movement

task is sufficiently consistent across the population to produce a transient reversal of the net directional signal generated by the population during the movement task, that will not be evident in the isometric task.

### *Population vector analysis*

This prediction can be tested by doing a vectorial reconstruction of the cell activity within a brief sliding window, which provides a rich description of the moment-to-moment directional bias of the distributed pattern of population activity in different tasks (Georgopoulos et al 1988, 1992; Schwartz 1993, 1994; Moran & Schwartz 1999b; Wise et al 1996). For this analysis, we used 20 msec non-overlapping windows, incremented every 20 msec for all data (see Methods).

In the isometric task, the instantaneous direction of the output forces generated by the monkeys corresponded well with target direction over time. In each direction, the length of the force vectors began to increase from 0 at force onset and reached a peak of about 1.5 N by 300 msec - 350 msec post force-onset. They then remained at a relatively uniform length of 1.5 N throughout THT (Fig.12, 13). The 20-msec neural population vectors likewise varied systematically with force direction (Fig. 12, 13). Typically, they began to grow in the direction of force output about 160 msec to 140 msec prior to force onset, and remained close to the direction of force output throughout the duration of the trial. However, as noted from the population histograms, the length of the

population vectors grew rapidly prior to force onset and peaked just prior to force onset in most directions, then decreased somewhat, remaining at this new length throughout the THT (Fig. 12, 13).

In the movement task, the temporal pattern of force outputs and neural population vectorial signals displayed a markedly different pattern, reflecting that observed at the single-cell level and in the population histograms. The net force vectors (Figure 12, 14) pointed in the direction of the peripheral target, beginning at force onset and increasing in length for approximately 180 msec. They then began to decrease in length and eventually reversed direction at about 400 msec post force-onset, with the timing and directional details varying with direction. This presumably reflected the deceleration forces required to brake the motion of the weighted pendulum as it approached the peripheral target. There was then a second direction reversal back toward the target direction, about 600 msec post force-onset. The net force vectors increased in length once again and stayed at a steady direction and force level throughout THT.

The neural population vectors in the movement task displays similar patterns of complex changes. This was most striking for movements at  $0^\circ$  and  $180^\circ$  (Figure 12). First there was an initial increase in vector length in a direction corresponding fairly closely to that of the target, beginning about 160 msec - 140 msec prior to force onset and peaking in length at about the time of force onset. The population vectors then began to decrease slightly in length and

reversed direction at about 200 msec after force onset. The vectors reversed direction again at 400 msec - 460 msec after force onset, returning to their original directionality for the remainder of the trial (Figure 12). Similar patterns of behavior, including transient reversals of directionality of population vectors, were also seen for movements at  $270^\circ$  and  $315^\circ$  (Figure 14). For the other directions of movement, significant transient deviations of population vectors from the direction of movement were also seen but they did not result in a complete reversal of vector orientation (Figure 14).

Figure 13 and 14 re-displays these vectors in a polar-plot format, which captures the temporal trajectory of the direction of the vectors, with time progressing from the center of each polar plot to its outer circumference. In the isometric task, the force vectors are oriented in the appropriate directions from the time of force onset, with little deviation throughout the remaining duration of the trial (Figure 13). The neural population vectors follow similar fairly straight direction-time trajectories that vary systematically with the direction of isometric force output. There is however, evidence of a systematic bias in the direction of the population vectors toward the lateral ( $0^\circ$  -  $180^\circ$ ) directions especially for the diagonal force output directions.

In the movement task, these polar plots show strikingly how the measured forces at the pendulum handle start off in the intended direction of movement, then rapidly reverse to point in the opposite direction for a period of about 200 msec during MT, and then return rapidly to the intended direction of movement



just before the end of MT and the start of THT, where they remain for the rest of the trial (Figure 14). The direction-time trajectory of the neural population vectors show similar effects for several of the directions of movement. This pattern is particularly clear for  $0^\circ$ ,  $180^\circ$ ,  $270^\circ$  and  $315^\circ$  (Figure 14). The direction-time trajectories show significant transient deviations from the direction of movement in most of the other directions of movement that are larger than anything observed in the isometric task, but do not show a complete reversal of directionality.

Figure 14 displays only the time sequence of the directionality of the neural population vectors but ignores their length. This information is re-displayed in a direction-magnitude polar-plot format in Figure 15. This display format shows that the force trajectories grow monotonically in the desired direction in the isometric task. In the movement task, in contrast, they grow rapidly in magnitude in the desired direction, then decrease in length and abruptly change direction, before swinging back in the direction of movement. Note also how the magnitudes of the force vectors are relatively uniform across all directions of motor output in both tasks.

In contrast, the neural population vectors in the isometric task grow rapidly in magnitude in the desired directions of force output but then decrease significantly. The direction-magnitude trajectories of the neural population vectors are even more complicated than in the isometric task, but in most cases reflect the corresponding complexity of the direction-magnitude trajectories of

the measured output forces at the hand. This format also emphasizes another significant feature of the neural population vectors. The direction-time trajectories (Figure 13, 14) revealed a bias in the directionality toward the 0°-180° axis. That directional bias is also evident in the direction-magnitude trajectories of Figure 15. However, the latter also shows a systematic corresponding bias in the magnitude of the population vectors. They are significantly longer for movements along the lateral axis than the orthogonal axis. This plot emphasizes a significant systematic anisotropy in the population output signal in both tasks relative to the motor output (forces and arm displacements) in those tasks.

## Discussion

### *Summary of principal findings*

This study showed that many M1 cells are strongly activated in both whole-arm reaching movement and isometric-force tasks. Furthermore, the directionality of their activity was generally similar in both tasks during the behavioral reaction time prior to the first measured overt motor output and during the static-hold period after the dynamic motor-output epoch of each task. During the dynamic motor-output epoch, however, the cells often showed a significant difference in the apparent directionality of activity in the two tasks. This phenomenon was a secondary consequence of the second major finding of this study, that many M1 cells showed striking changes in the time course and apparent momentary

directionality of their activity between the tasks that paralleled the differences in time course of output dynamics between the tasks. The isometric task required monotonically increasing ramps of output forces aimed continuously in the target direction, whereas the movement task required an initial accelerative force applied to the handle followed by a transient reversal of the direction of applied forces to decelerate the weighted pendulum displaced by the monkeys. Population-vector signals also reflected differences in output dynamics in the two tasks. The M1 population generated a strong directional signal that pointed continuously in the direction of output forces in the isometric task when no overt movement was required (Taira et al 1996). In the movement task, population activity likewise covaried with the direction of intended movement and target location during the reaction time and target-hold periods of the task and reflected the transient dissociation between the direction of output forces and resultant motions during the deceleration phase of the reaching movements.

A third major finding was a striking directional anisotropy in the output signal, that was particularly evident at the population level. This anisotropy was expressed in two ways. First, the magnitude of the motor output signal was significantly greater for lateral ( $0^\circ$ ,  $180^\circ$ ) directions of motor output than for outputs oriented along the orthogonal ( $90^\circ$ ,  $270^\circ$ ) axis in both tasks. The other was that the transient reversals of motor output signals during movement were most pronounced for lateral directions of movement and were essentially absent for movements in the orthogonal axis away from the body ( $90^\circ$ ).

### *Task dynamics and muscle activity*

A critical manipulation in this study was the inertial load imposed by the pendulum used in the movement task. Besides the mass of the force transducer attached to the task handle, extra weight was added and a maximum allowable movement time of 750 msec was imposed to ensure that the initial accelerative force during MT and the static forces the monkeys had to generate in the horizontal plane during the THT epoch to hold the pendulum over the targets against gravity were both comparable in scale to the desired target static isometric forces. This inertial load had a striking impact on muscle activity. EMG patterns changed from directionally tuned ramps in the isometric task to the classic triphasic EMG response in the movement task, characterized by a brief agonist burst followed by a brief decrease or pause in activity during movement in the agonist direction of each muscle, as well as a delayed antagonist braking pulse of activity during movements in the opposite direction (Brown & Cooke 1990; Cooke & Brown 1990; Corcos et al 1989; Flanders 1991; Hoffman & Strick 1999; Wadman et al 1980). The triphasic EMG response has been extensively studied. It arises during both single-joint and multi-joint movements, and is seen not only in the muscles acting across the moving joints but also in muscles that generate torques across adjacent stationary joints that must be stabilized during movement of other parts of the limb (Brown & Cooke 1990; Cooke & Brown 1990; Corcos et al 1989; Flanders 1991; Hoffman & Strick 1999; Gribble & Ostry 1998, 1999; Koshland et al 2000; Wadman et al 1980). The magnitude and timing of each component of the triphasic response is strongly dependent on the

desired kinematics of the movement, including its direction, speed, acceleration, distance and duration (Brown & Cooke 1990; Buneo et al 1994; Cooke & Brown 1990; Corcos et al 1989; Flanders 1991; Ghez & Martin 1982; Karst & Hasan 1991a,b; Wadman et al 1980). The triphasic EMG pattern reflects the muscle contractile forces and joint torques needed to overcome the mass and inertia of individual limb segments and any external loads, as well as the interaction torques that arise between limb segments during movement (Hollerbach & Flash 1982; Gribble et al 1998; Gribble & Ostry 1999; Zajac & Gordon 1989). A triphasic EMG pattern can even arise during the generation of very rapid (<120 msec) targeted isometric-force pulses, in which the antagonist burst is presumably needed to compensate for the low-pass filter properties of the peripheral musculoskeletal plant to halt the rapid growth of the isometric forces at the desired force level (Ghez & Gordon 1987).

In the present study, triphasic EMG patterns occurred in proximal-arm muscles in the movement task while the monkeys displaced a mass in the hand between targets. These responses reflected the muscular forces required at the shoulder and elbow to produce the desired motions of the hand and to compensate for the interaction torques that arose at more proximal joints during the movements. The triphasic pattern was most clearly expressed for movements along the preferred-movement axis of individual muscles, and showed a gradual transition between agonist and antagonist profiles for intervening movement directions (Flanders 1991; Hoffman & Strick 1999; Karst & Hasan 1991a, b; Wadman et al 1980).

While the triphasic EMG pattern has been well characterized, its origin is still not fully resolved. The consensus is that they are centrally programmed responses, but are also dependent on signals from peripheral proprioceptors to assure the appropriate timing and scaling of specific components, especially the antagonist braking pulse (Forget & Lamarre 1987; Hallett et al 1975; Sainburg et al 1995, 1999). However, there is still considerable controversy over the extent to which these responses are directly encoded by descending central control signals onto spinal motoneurons, or are indirectly programmed by descending modulation of the thresholds and gains of spinal reflex circuits (Feldman 1986; Fetz et al 2000; Gribble et al 1998; Loeb 1987; Ostry & Feldman 2003; Todorov 2000).

#### *Relation of present study to previous studies of motor cortex*

Many previous studies have reported systematic relations between M1 neural activity and output forces and muscle activity during single-joint and whole-arm isometric-force tasks and in movement tasks against external loads (Ashe 1997; Cheney & Fetz 1980; Lemon & Mantel 1989). The present study is consistent with those findings. Most previous studies have focused on neuronal correlates of static forces, while the relation of M1 activity to dynamic forces has not been as thoroughly studied (Ashe 1997; Li et al 2001; Smith et al 1975). Even fewer studies have manipulated inertial loads. Most previous studies have sought scalar correlates with the magnitude of forces in one-dimensional tasks (Ashe 1997; Cheney & Fetz 1980), while others have manipulated mainly the direction (Georgopoulos et al 1992; Li et al 2001) or direction and magnitude (Taira et al

1996) of forces in two or three dimensions. This study used a different approach. This is the first study to our knowledge that directly compared the activity of single M1 cells in both a multi-directional isometric-force task, and a multi-directional whole-arm reaching movement task with an inertial load. The tasks differed both in their intended kinematics (movement in one, no movement in the other) and in their dynamics (compensation for inertial loads in one, monotonic force ramps in the other). The findings show that the activity of neurons in the part of M1 located in the bank of the central sulcus is strongly modulated by the temporal differences in the directionality of output forces between the isometric and movement tasks.

It is important to emphasize that the manipulandum used in this reaching study represented a significant inertial load that the monkeys held in their hand and had to displace rapidly and then halt over a small target, while at the same time controlling the forces they exerted in the vertical axis out of the plane of motion. This inertial load was an essential feature of this study, designed to alter the time course of output forces at the hand between the isometric and movement tasks. To meet the time and accuracy constraints of the movement task, the monkeys first had to exert an accelerating force on the manipulandum to initiate movement, and then a decelerating force in the opposite direction to slow its motion as it approached the targets. This resulted in a transient dissociation of the directionality of net output forces and motions during the movement.

The inertia of the manipulandum distinguishes this study from previous reaching studies in our lab, in which the manipulandum was designed to be as light as possible (Cisek et al 2003; Crammond & Kalaska 1996, 2000; Kalaska et al 1989; Scott & Kalaska 1997). Nevertheless, cells with triphasic response patterns were also seen in all of those earlier studies, but not as frequently as here. For instance, about 30% of the cell samples in two previous studies (Crammond & Kalaska 1996; Kalaska et al 1989) displayed so-called “phasic-tonic” responses that are equivalent to the triphasic pattern in the present study. Significantly, those same cells showed the greatest discharge modulation of all motor cortex cells in response to static loads that pulled the manipulandum in different directions (Kalaska et al 1989). The present study demonstrates that the characteristic time course of discharge of those cells likely reflected the time course of output dynamics required to move the monkeys’ arm and the light-weight manipulandum used in that study. Furthermore, the present study shows that those same cells, as well as other M1 neurons, also discharged strongly in an isometric-force task and that the time course of their activity changed in the isometric task to reflect the absence of an inertial load.

The inertia of the manipulandum also distinguishes this study from other free-arm motor tasks (Caminiti et al 1990, 1991; Georgopoulos et al 1988; Moran & Schwartz 1999a,b; Schwartz 1992, 1993, 1994; Schwartz & Moran 1999; Schwartz et al 1988). Those studies reported a consistent correlation of M1 single-cell and population activity with the overall direction and even the moment-to-moment kinematics of hand motion during free-arm reaching



movements and continuous-tracing motions of the arm in 3D space. In contrast, there was a clear transient dissociation of the directionality of M1 activity and movement kinematics during arm movements in several directions in the present study.

One possible reason for the apparent discrepancy between those findings and the present study is that the conditions of the free-arm tasks did not provide a sufficient dissociation between the direction of motions and forces to reveal this property of M1 cell activity. For instance, the 3D reaching movements typically ended when the monkeys pushed a button with their hand (Caminiti et al 1990, 1991; Georgopoulos et al 1988; Schwartz et al 1988). As a result, the motion of their arm was halted by contact with that object. In contrast, in the present study, the monkeys had to initiate and then actively halt the motion of their arm and of a substantial free-moving mass in their hand over a small spatial target by transiently applying a decelerating force on the pendulum in the direction opposite to the direction of movement.

Similarly, in the continuous-tracing tasks, the forces required to change the direction of motion along a smoothly curved path are, by definition, applied perpendicular to the direction of motion, and the size of that perpendicular force will depend on the current speed and desired curvature of the hand path. The direction of the resultant output forces will always lie at some angle between the direction of forces required to produce the current direction of motion and the direction perpendicular to the present motion. If the speeds, accelerations and

curvatures of the continuous-tracing studies were not high enough, any component of M1 cell activity related to the direction of required output dynamics will remain close to the direction of motion in those task conditions. In contrast, in the present task, the monkeys had to apply a force to the handle opposite to the direction of motion, providing the optimal circumstances to permit the observable expression of a neural representation of the direction of output dynamics dissociated from the current direction of output kinematics. Even in the present study, if the arm movements had been slower or the distance traveled small enough, the inertia of the system would not have required substantial active braking forces and the motions could have been halted largely by the passive viscoelastic properties of the peripheral musculoskeletal plant with minimal need for an active braking force (Gribble & Ostry 1999; Gribble et al 1998; Ostry & Feldman 2003).

Another potential factor is the strategy the monkeys used to control muscle activity. In the continuous-tracing studies, when control of the spatial position and motion of the hand is of primary importance, the monkeys may have used a significant degree of muscle co-activation to stabilize the limb to facilitate control of hand spatial location. Published descriptions of muscle activity in those tasks are not sufficiently detailed to assess the nature of muscle control. In the present study however, both of the highly-skilled monkeys performed the isometric and movement tasks by precisely timed and modulated reciprocal contractions of antagonist muscles.

Another contributing factor is the region of motor cortex sampled in the different studies. Almost all cells in present study were collected from the most caudal part of M1 cortex in the bank of the central sulcus, where previous studies have found that the activity of neurons is the most strongly modulated by output forces and external loads (Kalaska et al 1989). In contrast, in most of the free-arm reaching and figural tracing studies, a much larger portion of the cell samples came from the part of M1 exposed on the surface of the precentral gyrus. In this and in previous studies (Crammond & Kalaska 1996; Kalaska et al 1989; Scott & Kalaska 1997), the incidence of cells with a triphasic time course during reaching decreased with distance rostral to the central sulcus. Similarly, the sensitivity to external loads and output forces diminished progressively with distance from the sulcus (Kalaska et al 1989; Werner et al 1991). It is not known whether this represents a gradient in the nature of the response properties and functional role of cells in rostral and caudal parts of the motor cortex, or is a reflection of the somatotopic relationship of different parts of the motor cortex with the motor periphery, or other factors. Nevertheless, the nature of the signal extracted from M1 will depend in part on the region sampled.

Another potential factor that must be considered is a context-dependent difference in the prominence of different classes of output parameters in M1 discharge in different task situations. There is no a priori reason to assume that neuronal operations in the motor cortex are invariant across all task conditions. On the contrary, it is well established that motor cortex activity can be altered by the nature of the task, such as when generating precisely controlled output

forces rather than brusque agitated actions (Cheney & Fetz 1980), during individuated movements of the digits and precision-pinch actions (Buys et al 1986; Hepp-Reymond et al 1999; Lemon & Mantel 1989; Maier et al 1993; Muir & Lemon 1983; Smith et al 1975), and even during precise biting rather than rhythmical chewing (Hoffman & Luschei 1980) and during modification of the standard step cycle to avoid obstacles during locomotion (Drew 1993). Similarly, in a 3D isometric force task, M1 cell activity was correlated with the direction and magnitude of the total output force generated by subjects during a static trial period (Georgopoulos et al 1992; Taira et al 1996), but was more closely related to the change in force rather than the total output forces during a dynamic force-pulse period of the same task (Georgopoulos et al 1992). In none of those situations could the response modulations across tasks be explained by a fixed relationship between cell activity and output kinematics, forces or muscle activity. It is possible, therefore, that the control of the dynamics of stereotypical unimpeded reaching movements is accomplished to a significant degree by subcortical circuits and is correspondingly under-represented to some degree in motor cortex activity in free-reaching tasks. The present tasks, however, placed a premium on the control of output dynamics both in the horizontal plane of action of the task and perpendicular to that plane, to displace the cursor to the targets in the isometric task and to generate the required output kinematics in the movement task. This may have led to an enhanced prominence of that class of parameters in M1 in the present study. In contrast, the continuous-tracing tasks placed a premium on control of the spatial kinematics of hand motions, that may have led to a relatively enhanced representation of that class of

parameters in M1 during those tasks. This is speculative, but the principle of context dependence of activity in M1 has considerable experimental support. Furthermore, it is increasingly evident that the motor cortex is highly adaptive and implicated in the acquisition of different motor skills (Classen et al 1998; Kargo & Nitz 2003, 2004; Li et al 2001; Nudo et al 1996; Paz & Vaadia 2003, 2004; Rioult-Pedotti et al 1998). Context-dependent changes in the nature of the motor output representation in M1 may be another manifestation of the adaptive properties of motor cortex circuitry. The possibility that the nature of the representation of motor output parameters in M1 activity can adapt to the nature and control constraints of different task conditions may have been underappreciated to this point and deserves further study.

### *Conceptual issues and limits of interpretation*

#### INVERSE TRANSFORMATIONS

In both the isometric and movement tasks, performance was controlled entirely by visual feedback of cursor motion on a monitor screen out of the plane of motion and the spatial location of the limb's workspace. Both tasks had a common overall goal in an arbitrary visual spatial reference frame to produce ramp displacements of the cursor between targets on a computer monitor, and visual feedback was essentially identical in both tasks. However, the isometric task was a force-feedback task in which the monkeys controlled the motion of a massless cursor on the screen by generating net output forces at the hand against a rigid handle. In contrast, the movement task was a position-feedback

task in which the monkeys had to move their arm and an inertial load between targets in different spatial locations to produce the same cursor motions. In essence, the cursor had become a surrogate for the limb that had acquired the dynamical properties of the combined arm-manipulandum system, and its motion on the screen was determined by the Newtonian laws of motion applied to the arm-manipulandum system.

In both tasks, hierarchical force-control models of motor control (Bushan & Shadmehr 1999; Ostry & Feldman 2003; Wolpert & Kawato 1998) argue that the motor system has to perform the biological equivalent of inverse-kinematic and inverse-dynamic transformations to convert cursor motions into signals that generate the appropriate direction of limb-centered motor outputs. To perform the movement task, the putative inverse-dynamics transformation must also take into account the changes in muscle activity patterns that compensate for the inherent dynamical properties of the limb, as well as the inertial load imposed by the manipulandum. The moment-to-moment directionality of M1 activity was more closely related to the directionality of measured force outputs at the hand than to the motion of the hand in the movement task, even though the cursor displayed hand motions rather than measured forces in that task. The striking changes in M1 cell activity between the two tasks strongly implicate the sampled cell population in a neuronal operation that approximates the inverse-dynamics transformation between motions and forces in Newtonian mechanics. This finding complements the results of other studies that implicate the motor cortex in a variety of putative transformations between extrinsic spatial and intrinsic

limb- and muscle-centered parameter spaces (Battaglia-Meyer et al 2001, 2003; Caminiti et al 1990,1991; Kakei et al 1999, 2001, 2003; Scott & Kalaska 1997; Scott et al 1997; Sergio & Kalaska 1997, 2003).

Nevertheless, the results do not suggest that motor cortex circuits are literally solving a set of inverse-dynamics equations based on Newtonian mechanics, or that they are explicitly computing hand-centered forces or joint-centered torques, prior to conversion to muscle activity patterns. Furthermore, although the cell activity shows clear parallels with the changes in task dynamics and EMG patterns between the two tasks, we do not imply that the cells are explicitly coding either. It is clear, however, that their activity patterns capture important features of the time course of both aspects of motor output, which are themselves closely related. As a result, the M1 motor output signal can be readily transformed into specific muscle activation signals at the spinal level. This latter process likely involves activation signals projecting directly onto spinal motoneurons and signals that modulate the function of spinal reflex circuits.

The differences in M1 activity between the two tasks might be caused by reafferent signals from the periphery about limb motions, stretch-reflex feedback, and muscle activity levels, rather than reflecting a central neuronal operation to perform a predictive inverse transformation between desired motions and required forces. However, the task-dependent differences in M1 activity clearly precede any task-dependent differences in peripheral motor output, suggesting that they are not solely dependent on reafferent signals. This

provides direct support for a central origin of the triphasic EMG pattern, consistent with other more indirect evidence. One way to further confirm the contribution of M1 to a neuronal equivalent of the inverse-dynamics transformation would be to compare the activity of M1 cells in a force-feedback isometric task similar to the one used here, and in a second isometric task in which the cursor is given a virtual mass and its motion is determined by the isometric output forces generated by the monkeys according to Newton's laws. The prediction would be that M1 cell activity would show differences between the two isometric tasks that are very similar to the differences seen here between the isometric and movement tasks.

#### MULTIPLE LEVELS OF REPRESENTATION

As already noted, other studies have found neuronal correlates of the spatial trajectory of limb motions in M1 (Ashe & Georgopoulos 1994; Caminiti et al 1990, 1991; Georgopoulos et al 1982, 1983, 1988; Kalaska et al 1989; Moran & Schwartz 1999a, b; Reina et al. 2001; Schwartz 1992, 1993, 1994; Schwartz & Moran 1999; Schwartz et al 1988, 2004). Still other studies have found evidence of a neuronal correlate of even more abstract representations of motor output in the precentral cortex (Cisek et al 2003; Ochiai & Tanji 2002; Shen & Alexander 1997a, b). In the latter studies, like the present, movement of the unseen limb was controlled entirely by cursor motions on a monitor or a video image of the arm. Those studies found that the activity of many cells, especially in premotor cortex but also to a lesser degree in M1, reflected only the direction of motion of the cursor or video image, and not the direction of motion of the limb required to



produce those visual motions, or even which limb was used to produce the motions. A similar dissociation has recently been described in a task that used a progressively-implemented visual distortion to gradually dissociate the changing physical spatial form of the motion of the limb from the observed constant visual form of the traced figures displayed in a virtual-reality environment (Schwartz et al 2004). M1 population activity in that task faithfully reflected the gradually changing shape of the arm movements, while activity in ventral premotor cortex reflected the unchanging shape of the visual feedback used to control the movements. Consistent with the other findings just described, Schwartz et al (2004) revealed that rostral precentral cortex contained a representation of the desired motion of the controlled object, in their case a cursor in a 3D virtual-reality visual space that served as a surrogate for the hand, while more caudal precentral cortex contained a more limb-centered representation of the actual arm motions required to produce the desired motions of the controlled object.

The present study provided evidence for a further transformation in the most caudal part of M1, since the directionality of cell activity during the movement task deviated transiently from both the direction of motion of the controlled object (the cursor) and the direction of motion of the hand that determined the cursor motions. The cell responses did not reflect the common behavioral goal in both tasks to produce ramp displacements of the cursor between targets. They also did not reflect the dramatic difference in intended kinematics in the two tasks, since the isometric task did not require any movement of the limb.

This evidence for different levels of representation across the precentral gyrus cannot all be dismissed as artifacts of differences in task conditions, since they have been documented in the same animals in constant task conditions in several studies (Cisek et al 2003; Crammond & Kalaska 2000; Johnson et al 1996; Schwartz et al 2004; Shen & Alexander 1997a,b). They are also consistent with spatial gradients in the patterns of cortico-cortical connectivity of different parts of the motor and premotor cortex with parietal and more frontal cortical regions (Geyer et al 2000; Johnson et al 1996; Marconi et al 2001; Rizzolatti & Luppino 2001).

All these lines of evidence support the co-existence of multiple levels of motor output representation that are distributed in non-uniform fashion across the premotor and primary motor cortex. These levels can range from abstract representations of the desired motion of the controlled object, which could be the hand or its surrogate such as a cursor on a screen, that are relatively independent of the peripheral plant, to progressively more limb- and joint- or muscle-centered representations of the kinematics and dynamics of motor output. The nature of the representations could depend on the nature of the task. The transformations occur through the operations of local circuits within the precentral cortex and via gradients of cortico-cortical and peripheral somatosensory inputs across the gyrus. The degree to which these transformations are distributed in a continuous gradient across the gyrus or involve more abrupt transitions between functional regions is not yet certain.

## REFERENCE FRAMES

The cursor displayed feedback about the measured isometric forces at the hand or about the motions of the hand in the workspace. The changes in cell responses in the two tasks paralleled important differences in the time course of directionality of the measured output forces at the hand in both tasks, even though the forces were only displayed by the cursor in the isometric task. However, this does not prove that these M1 neurons are encoding motor output in a hand-centered reference frame of forces or motions. This task was not designed to distinguish between hand-centered and other reference frames (Takei et al 1999, 2001, 2003; Scott & Kalaska 1997; Sergio & Kalaska 1997, 2003). However, several lines of evidence argue against an exclusively hand-centered framework.

First, the neurons in the present cell sample appear to be implicated in the control of the proximal arm on the basis of several criteria, including passive responses to proximal-arm joint manipulations and muscle palpations, discharge during isolated movements of proximal arm joints, and ICMS-evoked motions of the proximal arm. Proximal-arm muscles also show the same striking changes between tasks, even though their activity is expressed in an intrinsic reference frame (Buneo et al 1997; Herrmann & Flanders 1998; Takei et al 1999, 2001, 2003; Scott & Kalaska 1997). Nevertheless, their activity shows meaningful relations when expressed in a hand-centered coordinate framework because the forces and torques they generate contribute indirectly to the force applied by the hand to the manipulandum, transmitted through the mechanical linkage of the

arm.

Second, there are important differences between the details of cell activity patterns and the measured output forces and muscle activity. For instance, there was a the prominent initial phasic transient in cell activity in the isometric task, that was not overtly expressed by a corresponding transient in muscle activity or a dynamic overshoot of measured forces at the hand. Another major difference is that the delayed phasic burst of activity in movement directions opposite to a cell's preferred direction is often proportionately much larger than the corresponding braking antagonist burst of muscles. In muscles, the antagonist burst is typically substantially smaller than its agonist burst in the present task conditions. In contrast, the delayed burst of M1 cells was generally closer in intensity to its initial agonist burst in the preferred direction than was the case in muscles, and in some cells it was actually larger. This was never seen in any of the muscles recorded in this study. Finally, there was a pronounced second burst of activity after the transient pause but before the final tonic discharge level that was often seen for single cells and in the population average response in the preferred direction of the movement task. These differences were captured quantitatively by the PC analysis, in which the number and complexity of the PCs necessary to account for an equivalent amount of the overall response profile of cells was always greater than for muscles in both tasks.

These prominent response transients seen in M1 in both isometric and movement tasks may be needed to rapidly drive spinal motoneurons to threshold and quickly reset spinal reflex circuits, and to otherwise compensate for the global low-pass filter properties of the peripheral musculoskeletal plant (Ghez & Gordon 1987). They may also reflect a transient prominence in the representation of higher-order derivatives of force output during dynamic periods of rapid force change (Georgopoulos et al 1992; Smith et al 1975).

Third, the measured forces at the hand were uniform across all directions of motor output in both tasks. In contrast, there were strong directional non-uniformities in the motor output signals in both tasks. In both the isometric and movement tasks, the magnitude of population output signals was significantly larger for laterally directed outputs ( $0^\circ$ ,  $180^\circ$ ) than for outputs in the orthogonal directions ( $90^\circ$ ,  $270^\circ$ ), and the directionality of signals associated with diagonal outputs was skewed toward the lateral directions. Moreover, the transient reversal of the direction of the output signal was prominent in the lateral directions but much less so for the orthogonal directions. These non-uniformities cannot be due to non-uniformities in the distribution of preferred directions of the cell samples, since they were uniform in most epochs in both tasks.

However, the sample was biased toward cells related to the shoulder and shoulder girdle, with fewer cells related to elbow movements, similar to samples in earlier studies (Kalaska et al 1989; Scott & Kalaska 1997). In this task, the forces required to generate outputs along the lateral axis are generated primarily

by muscles that generate torques across the shoulder joint, whereas the forces for outputs along the orthogonal axis are distributed across both the shoulder and elbow joints (Graham et al 2003; Scott & Kalaska 1997). The bias toward lateral directions in the output signals may reflect in part that bias in the somatotopy of the cell sample.

Another contributing factor may be the highly anisotropic biomechanical properties of the limb, which is significantly more stiff long the axis between the hand and shoulder than perpendicular to that axis (Gordon et al 1994; Milner 2002; Mussa-Ivaldi et al 1985). As a result, for instance, the inertia of the moving arm and pendulum required greater active braking forces to decelerate during lateral movement directions in this task than for orthogonal directions. Furthermore, for movements toward the distant targets (45°, 135° and especially 90°), the arm approached the limits of full excursion of reach distance in both monkeys. As a result, the braking forces measured at the handle for those movements were to a considerable degree generated passively as the limb reached the anatomical limits of forward flexion, without the need to activate antagonist muscles. Similarly, for movements towards the body, the motion could be slowed in part by passive viscoelastic forces as the arm changed geometry and the arm and hand were drawn closer against the body, reducing the need for an active braking pulse of antagonist muscle activity. In summary, the uniform accelerating and decelerating forces measured at the hand were produced by different combinations of active muscular forces and inherent viscoelastic and anatomical factors in different directions of motor

output (Gribble et al 1998). The activity of the M1 cell sample reflected those intrinsic directional anisotropies more than it did the directional uniformity of measured output forces at the hand.

#### CODING OF DIRECTION AND MAGNITUDE OF MOTOR OUTPUT PARAMETERS

Both tasks required precise control of the direction of motor outputs, and M1 cells and muscles both showed similar broad directional tuning curves in the two tasks, comparable to that seen in many similar tasks (Georgopoulos et al 1982, 1992; Hoffman & Strick 1999; Flanders 1991; Kalaska et al 1989; Schwartz et al 1988; Scott & Kalaska 1997; Taira et al 1996). However, the two tasks provided a major dissociation between output kinematics and dynamics within and across tasks, and the M1 sample showed a much more consistent relation to output dynamics than kinematics across tasks. The highly-trained monkeys performed the two tasks in very stereotyped fashion, with relatively little trial-to-trial variability, and performed only 5 trials in each direction. As a result, there was not enough variation in the scalar range of motor output parameters in any one direction to justify an extensive quantitative analysis of the relation of cell activity to the magnitude of kinematic and dynamic parameters.

**Table 1: Incidence (and %) of significant effects on activity (One-way ANOVA, Wald test  $P < 0.01$ )**

		task	direction	t X d
Cells (n = 132)	RT	66 (50)	99 (75)	30 (23)
	MT/DFT	96 (73)	129 (98)	116 (88)
	THT	83 (63)	126 (95)	104 (79)
Muscle s (n = 32)	RT	16 (50)	24 (75)	14 (44)
	MT/DFT	27 (84)	31 (97)	30 (94)
	THT	26 (81)	31 (97)	29 (91)



## References

Ashe J. Force and the motor cortex. *Behav Brain Res* 87: 255-269, 1997.

Ashe J and Georgopoulos AP. Movement parameters and neural activity in motor cortex and area 5. *Cereb Cortex* 4: 590-600, 1994.

Baker SN, Olivier E, and Lemon RN. Coherent oscillations in monkey motor cortex and hand muscle EMG show task-dependent modulation. *J Physiol* 501: 225-241, 1997.

Battaglia-Mayer A, Caminiti R, Lacquaniti F, and Zago M. Multiple levels of representation of reaching in the parieto-frontal network. *Cereb Cortex* 13: 1009-1022, 2003.

Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Genovesio A, Marconi B, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, and Caminiti R. Eye-hand coordination during reaching. II. An analysis of the relationships between visuomanual signals in parietal cortex and parieto-frontal association projections. *Cereb Cortex* 11: 528-544, 2001.

Bennett KM and Lemon RN. Corticomotoneuronal contribution to the fractionation of muscle activity during precision grip in the monkey. *J Neurophysiol* 75: 1826-1842, 1996.

Bhushan N, and Shadmehr R. Computational nature of human adaptive control during learning of reaching movements in force fields. *Biol. Cybern.* 81: 39-60, 1999.

Brown SH and Cooke JD. Movement-related phasic muscle activation. I. Relations with temporal profile of movement. *J Neurophysiol* 63: 455-464, 1990.

Buneo CA, Soechting JF, and Flanders M. Muscle activation patterns for reaching: the representation of distance and time. *J Neurophysiol* 71: 1546-1558, 1994.

Buneo CA, Soechting JF, and Flanders M. Postural dependence of muscle actions: implications for neural control. *J Neurosci* 17: 2128-2142, 1997.

Buys EJ, Lemon RN, Mantel GW, and Muir RB. Selective facilitation of different hand muscles by corticospinal neurones in the conscious monkey. *J. Physiol.* 381: 529-549, 1986.

Cabel DW, Cisek P, and Scott SH. Neural activity in primary motor cortex related to mechanical loads applied to the shoulder and elbow during a postural task. *J Neurophysiol* 86: 2102-2108, 2001.

Caminiti R, Johnson PB, Galli C, Ferraina S, and Burnod Y. Making arm movements within different parts of space: the premotor and motor cortical representation of a coordinate system for reaching to visual targets. *J Neurosci* 11: 1182-1197, 1991.

Caminiti R, Johnson PB, and Urbano A. Making arm movements within different parts of space: dynamic aspects in the primate motor cortex. *J Neurosci* 10: 2039-2058, 1990.

Carmena JM, Lebedev MA, Crist RE, O'Doherty JE, Santucci DM, Dimitrov D, Patil PG, Henriquez CS, and Nicolelis MA. Learning to control a brain-machine interface for reaching and grasping by primates. *PLoS Biol* 1: 193-208, 2003.

Cheney PD and Fetz EE. Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J Neurophysiol* 44: 773-791, 1980.

Cisek P, Crammond DJ, and Kalaska JF. Neural activity in primary motor and dorsal premotor cortex in reaching tasks with the contralateral versus ipsilateral arm. *J Neurophysiol* 89: 922-942, 2003.

Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, and Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 79: 1117-1123, 1998.

Cooke JD and Brown SH. Movement-related phasic muscle activation. II. Generation and functional role of the triphasic pattern. *J Neurophysiol* 63: 465-472, 1990.

Corcos DM, Gottlieb GL, and Agarwal GC. Organizing principles for single-joint movements. II. A speed-sensitive strategy. *J Neurophysiol* 62: 358-368, 1989.

Crammond DJ and Kalaska JF. Differential relation of discharge in primary motor cortex and premotor cortex to movements versus actively maintained postures during a reaching task. *Exp Brain Res* 108: 45-61, 1996.

Crammond DJ and Kalaska JF. Prior information in motor and premotor cortex: activity during the delay period and effect on pre-movement activity. *J Neurophysiol* 84: 986-1005, 2000.

Drew T. Motor cortical activity during voluntary gait modifications in the cat. I. Cells related to the forelimbs. *J Neurophysiol* 70: 179-199, 1993.

Dum RP and Strick PL. Motor areas in the frontal lobe of the primate. *Physiol Behav* 77: 677-682, 2002.

Evarts EV. Activity of pyramidal tract neurons during postural fixation. *J Neurophysiol* 32: 375-385, 1969.

Evarts EV. Relation of pyramidal tract activity to force exerted during voluntary movement. *J Neurophysiol* 31: 14-27, 1968.

Feldman AG. Once more on the equilibrium-point hypothesis (Lamda Model) for motor control. *Journal of Motor Behavior* 18: 17-54, 1986.

Fetz EE, Perlmutter SI, Maier MA, Flament D, and Fortier PA. Response patterns and postspike effects of premotor neurons in cervical spinal cord of behaving monkeys. *Can J Physiol Pharmacol* 74: 531-546, 1996.

Fetz EE, Perlmutter SI, and Prut Y. Functions of mammalian spinal interneurons during movement. *Curr Opin Neurobiol* 10: 699-707, 2000.

Flanders M. Temporal patterns of muscle activation for arm movements in three-dimensional space. *J Neurosci* 11: 2680-2693, 1991.

Forget R and Lamarre Y. Rapid elbow flexion in the absence of proprioceptive and cutaneous feedback. *Hum Neurobiol* 6: 27-37, 1987.

Fu QG, Flament D, Coltz JD, and Ebner TJ. Temporal encoding of movement kinematics in the discharge of primate primary motor and premotor neurons. *J Neurophysiol* 73: 836-854, 1995.

Fu QG, Suarez JI, and Ebner TJ. Neuronal specification of direction and distance during reaching movements in the superior precentral premotor area and primary motor cortex of monkeys. *J Neurophysiol* 70: 2097-2116, 1993.

Georgopoulos AP, Ashe J, Smyrnis N, and Taira M. The motor cortex and the coding of force. *Science* 256: 1692-1695, 1992.

Georgopoulos AP, Caminiti R, Kalaska JF, and Massey JT. Spatial coding of movement: A hypothesis concerning the coding of movement direction by motor cortical populations. In: "Neural Coding of Motor Performance" (J. Massion, J. Paillard, W. Schultz & M. Wiesendanger, ed.). *Exp. Brain Res. Suppl.* 7: 327-336 (1983).

Georgopoulos AP, Kalaska JF, Caminiti R, and Massey JT. On the relations between the direction of two-dimensional arm movements and cell discharge in primate motor cortex. *J Neurosci* 2: 1527-1537, 1982.

Georgopoulos, A.P., Kettner, R.E., and Schwartz, A.B. Primate motor cortex and free-arm movements to visual targets in three-dimensional space. II. Coding of the direction of movement by a neuronal population. *J. Neurosci.* 8: 2913-2927, 1988.

Geyer S, Matelli M, Luppino G, and Zilles K. Functional neuroanatomy of the primate isocortical motor system. *Anat Embryol (Berl)* 202: 443-474, 2000.

Ghez C and Gordon J. Trajectory control in targeted force impulses. I. Role of opposing muscles. *Exp Brain Res* 67: 225-240, 1987.

Ghez C and Martin JH. The control of rapid limb movement in the cat. III. Agonist - antagonist coupling. *Exp Brain Res* 45: 115-125, 1982.

Gordon J, Ghilardi MF, Cooper SE, and Ghez C. Accuracy of planar reaching movements. II. Systematic extent errors resulting from inertial anisotropy. *Exp Brain Res* 99: 112-130, 1994.

Gottlieb GL, Corcos DM, and Agarwal GC. Organizing principles for single-joint movements. I. A speed-insensitive strategy. *J Neurophysiol* 62: 342-357, 1989.

Graham, K.M., Moore, KD, Cabel, WD, Gribble PL, Cisek P and Scott SH. Kinematics and kinetics of multijoint reaching in nonhuman primates. *J Neurophysiol*. 89: 2667-2677, 2003.

Gribble PL and Ostry DJ. Independent coactivation of shoulder and elbow muscles. *Exp Brain Res* 123: 355-360, 1998.

Gribble PL, and Ostry DJ. Compensation for interaction torques during single- and multi-joint limb movement. *J Neurophysiol* 82: 2310-2326, 1999.

Gribble PL, and Ostry DJ. Compensation for loads during arm movements using equilibrium control. *Exp Brain Res* 135: 474-482, 2000.

Gribble PL, Ostry DJ, Sanguineti V, and Laboissiere R. Are complex control signals required for human arm movement? *J Neurophysiol* 79: 1409-1424, 1998.

Hallett M, Shahani BT, and Young RR. EMG analysis of stereotyped voluntary movements in man. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 38: 1154-1162, 1975.

He SQ, Dum RP, and Strick PL. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci* 13: 952-980, 1993.

Hepp-Reymond M, Kirkpatrick-Tanner M, Gabernet L, Qi HX, and Weber B. Context-dependent force coding in motor and premotor cortical areas. *Exp Brain Res* 128: 123-133, 1999.

Herrmann U and Flanders M. Directional tuning of single motor units. *J Neurosci* 18: 8402-8416, 1998.

Hoffman DS and Luschei ES. Responses of monkey precentral cortical cells during a controlled jaw bite task. *J Neurophysiol* 44: 333-348, 1980.

Holdefer RN and Miller LE. Primary motor cortical neurons encode functional muscle synergies. *Exp Brain Res* 146: 233-243, 2002.



Hollerbach MJ and Flash T. Dynamic interactions between limb segments during planar arm movement. *Biol Cybern* 44: 67-77, 1982.

Humphrey, D.R., Schmidt, E.M., and Thompson, W.D. Predicting measures of motor performance from multiple cortical spike trains. *Science* 170: 758-762, 1970.

Johnson PB, Ferraina S, Bianchi L, and Caminiti R. Cortical networks for visual reaching: physiological and anatomical organization of frontal and parietal lobe arm regions. *Cereb Cortex* 6: 102-119, 1996.

Takei S, Hoffman DS, and Strick PL. Muscle and movement representations in the primary motor cortex. *Science* 285: 2136-2139, 1999.

Takei S, Hoffman DS, and Strick PL. Direction of action is represented in the ventral premotor cortex. *Nat. Neurosci.* 4: 1020-125, 2001.

Takei S, Hoffman DS, and Strick PL. Sensorimotor transformations in cortical motor areas. *Neurosci Res* 46: 1-10, 2003.

Kalaska JF, Cohen DA, Hyde ML, and Prud'homme M. A comparison of movement direction-related versus load direction-related activity in primate motor cortex, using a two-dimensional reaching task. *J Neurosci* 9: 2080-2102, 1989.

Kargo WJ and Nitz DA. Early skill learning is expressed through selection and tuning of cortically represented muscle synergies. *J Neurosci* 23: 11255-11269, 2003.

Karst GM and Hasan Z. Initiation rules for planar, two-joint arm movements: agonist selection for movements throughout the work space. *J Neurophysiol* 66: 1579-1593, 1991a.

Karst GM and Hasan Z. Timing and magnitude of electromyographic activity for two-joint arm movements in different directions. *J Neurophysiol* 66: 1594-1604, 1991b.

Koshland GF, Galloway JC, and Nevoret-Bell CJ. Control of the wrist in three-joint arm movements to multiple directions in the horizontal plane. *J Neurophysiol* 83: 3188-3195, 2000.

Lemon RN and Mantel GW. The influence of changes in discharge frequency of corticospinal neurones on hand muscles in the monkey. *J Physiol* 413: 351-378, 1989.

Li CS, Padoa-Schioppa C, and Bizzi E. Neuronal correlates of motor performance and motor learning in the primary motor cortex of monkeys adapting to an external force field. *Neuron* 30: 593-607, 2001.

Loeb EG. Hard lessons in motor control from the mammalian spinal cord. *Trends in Neurosciences* 10: 108-113, 1987.

Maier MA, Bennett KM, Hepp-Reymond MC, and Lemon RN. Contribution of the monkey corticomotoneuronal system to the control of force in precision grip. *J Neurophysiol* 69: 772-785, 1993.

Marconi B, Genovesio A, Battaglia-Mayer A, Ferraina S, Squatrito S, Molinari M, Lacquaniti F, and Caminiti R. Eye-hand coordination during reaching. I. Anatomical relationships between parietal and frontal cortex. *Cereb Cortex* 11: 513-527, 2001.

Milner TE. Contribution of geometry and joint stiffness to mechanical stability of the human arm. *Exp Brain Res* 143: 515-519, 2002.

Moran DW and Schwartz AB. Motor cortical representation of speed and direction during reaching. *J Neurophysiol* 82: 2676-2692, 1999a.

Moran DW and Schwartz AB. Motor cortical activity during drawing movements: population representation during spiral tracing. *J Neurophysiol* 82: 2693-2704, 1999b.

Morrow MM and Miller LE. Prediction of muscle activity by populations of sequentially recorded primary motor cortex neurons. *J Neurophysiol* 89: 2279-2288, 2003.

Muir RB, and Lemon RN. Corticospinal neurons with a special role in precision grip. *Brain Res* 261: 312-316, 1983.

Mussa-Ivaldi FA, Hogan N, and Bizzi E. Neural, mechanical, and geometric factors subserving arm posture in humans. *J Neurosci* 5: 2732-2743, 1985.

Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, and Merzenich MM. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult squirrel monkeys. *J Neurosci* 16: 785-807, 1996.

Ochiai T, Mushiake H, and Tanji J. Effects of image motion in the dorsal premotor cortex during planning of an arm movement. *J Neurophysiol* 88: 2167-2171, 2002.

Ostry DJ, and Feldman AG. A critical evaluation of the force control hypothesis in motor control. *Exp Brain Res* 153: 275-288, 2003.

Paz R, Boraud T, Natan C, Bergman H, and Vaadia E. Preparatory activity in motor cortex reflects learning of local visuomotor skills. *Nat Neurosci* 6: 882-890, 2003.

Paz R and Vaadia E. Lesrning-induced improvement in encoding and decoding of specific movement directions by neurons in primary motor cortex. *PLoS Biol* 2: 264-274, 2004.

Poliakov AV and Schieber MH. Limited functional grouping of neurons in the motor cortex hand area during individuated finger movements: A cluster analysis. *J Neurophysiol* 82: 3488-3505, 1999.

Reina GA, Moran DW, and Schwartz AB. On the relationship between joint angular velocity and motor cortical discharge during reaching. *J Neurophysiol* 85: 2576-2589, 2001.

Rioul-Pedotti MS, Friedman D, Hess G, and Donoghue JP. Strengthening of horizontal cortical connections following skill learning. *Nat. Neurosci.* 1:230-234, 1998.

Rizzolatti G and Luppino G. The cortical motor system. *Neuron* 31: 889-901, 2001.

Sainburg RL, Ghez C, and Kalakanis D. Intersegmental dynamics are controlled by sequential anticipatory, error correction, and postural mechanisms. *J Neurophysiol* 81: 1045-1056, 1999.

Sainburg RL, Ghilardi MF, Poizner H, and Ghez C. Control of limb dynamics in normal subjects and patients without proprioception. *J Neurophysiol* 73: 820-835, 1995.

Schieber MH and Poliakov AV. Partial inactivation of the primary motor cortex hand area: effects on individuated finger movements. *J Neurosci* 18: 9038-9054, 1998.

Schwartz AB. Motor cortical activity during drawing movements: single-unit activity during sinusoid tracing. *J Neurophysiol* 68: 528-541, 1992.

Schwartz AB. Motor cortical activity during drawing movements: population representation during sinusoid tracing. *J Neurophysiol* 70: 28-36, 1993.

Schwartz AB. Direct cortical representation of drawing. *Science* 265: 540-542, 1994.

Schwartz AB, Kettner RE, and Georgopoulos AP. Primate motor cortex and free arm movements to visual targets in three-dimensional space. I. Relations between single cell discharge and direction of movement. *J Neurosci* 8: 2913-2927, 1988.

Schwartz AB and Moran DW. Motor cortical activity during drawing movements: population representation during lemniscate tracing. *J Neurophysiol* 82: 2705-2718, 1999.

Schwartz AB, Moran DW, and Reina GA. Differential representation of perception and action in the frontal cortex. *Science* 303: 380-383, 2004.

Scott SH and Kalaska JF. Temporal changes in the effect of arm orientation on directional tuning of cells in monkey primary motor (M1) and dorsal premotor (PMd) cortex during reaching. *Neurosci. Abstr.* 22: 1829, 1996.

Scott SH and Kalaska JF. Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. I. Activity of individual cells in motor cortex. *J Neurophysiol* 77: 826-852, 1997.

Scott SH, Sergio LE, and Kalaska JF. Reaching movements with similar hand paths but different arm orientations. II. Activity of individual cells in dorsal premotor cortex and parietal area 5. *J Neurophysiol* 78: 2413-2426, 1997.

Sergio LE and Kalaska JF. Systematic changes in directional tuning of motor cortex cell activity with hand location in the workspace during generation of static isometric forces in constant spatial directions. *J Neurophysiol* 78: 1170-1174, 1997.

Sergio LE and Kalaska JF. Changes in the temporal pattern of primary motor cortex activity in a directional isometric force versus limb movement task. *J Neurophysiol* 80: 1577-1583, 1998.

Sergio LE and Kalaska JF. Systematic changes in motor cortex cell activity with arm posture during directional isometric force generation. *J Neurophysiol* 89: 212-228, 2003.

Serruya MD, Hatsopoulos NG, Paninski L, Fellows MR, and Donoghue JP. Instant neural control of a movement signal. *Nature* 416: 141-142, 2002.

Shadmehr R and Moussavi ZM. Spatial generalization from learning dynamics of reaching movements. *J Neurosci* 20: 7807-7815, 2000.

Shen L and Alexander GE. Neural correlates of a spatial sensory-to-motor transformation in primary motor cortex. *J Neurophysiol* 77: 1171-1194, 1997a.

Shen L and Alexander GE. Preferential representation of instructed target location versus limb trajectory in dorsal premotor area. *J Neurophysiol* 77: 1195-1212, 1997b.

Smith AM, Hepp-Reymond MC, and Wyss UR. Relation of activity in precentral cortical neurons to force and rate of force change during isometric contractions of finger muscles. *Exp Brain Res* 23: 315-332, 1975.



Thach, W.T. Correlation of neural discharge with pattern and force of muscular activity, joint position, and direction of intended next movement in motor cortex and cerebellum. *J. Neurophysiol.* 41: 654-676, 1978.

Taira M, Boline J, Smyrnis N, Georgopoulos AP, and Ashe J. On the relations between single cell activity in the motor cortex and the direction and magnitude of three-dimensional static isometric force. *Exp Brain Res* 109: 367-376, 1996.

Taylor DM, Tillery SI, and Schwartz AB. Direct cortical control of 3D neuroprosthetic devices. *Science* 296: 1829-1832, 2002.

Wadman WJ, Denier van der Gon JJ, and Derksen RJA. Muscle activation patterns for fast goal-directed arm movements. *Journal of Human Movement Studies* 6: 19-37, 1980.

Werner W, Bauswein E, and Fromm C. Static firing rates of premotor and primary motor cortical neurons associated with torque and joint position. *Exp Brain Res* 86: 293-302, 1991.

Wise SP, di Pelligrino G, and Boussaoud D. The premotor cortex and nonstandard sensorimotor mapping. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 74: 469-482, 1996.

Wolpert DM, and Kawato M. Multiple paired forward and inverse models for motor control. *Neural Networks* 11: 1317-1329, 1998.

Zajac FE and Gordon ME. Determining muscle's force and action in multi-articular movement. *Exerc Sport Sci Rev* 17: 187-230, 1989.

Zhang J, Riehle A, Requin J, and Kornblum S. Dynamics of single neuron activity in monkey primary motor cortex related to sensorimotor transformation. *J Neurosci* 17: 2227-2246, 1997.

## Figure legends

Figure 1. Experimental setup and task apparatus used in the study. Circles in front of the leftward panel illustrate the locations of the peripheral spatial targets in the movement task. In the task, only one target circle was presented on the monitor at any one time. Squares in front of animal represent locations on a horizontal plane at which the pendulum initially rested in the movement task (left), or the force transducer was placed in the isometric task (right). Monkeys grasped the handle of the force transducer or pendulum and generated force or movement at the hand to displace the cursor on the monitor. The location of the monitor and target locations remained invariant for the two different tasks.

Figure 2. A. Average force profiles (all files) and electromyographic activity of the right posterior deltoid muscle during isometric force production. The average temporal force profile in each force direction is shown above the muscle activity. Data are oriented to the onset of DFT (time 0, first solid vertical line). The second vertical line denotes the average end of DFT and beginning of THT across trials at each force direction. The mean force trajectories are shown at the centre of the panel (crosses denote standard deviations at 20 equidistant points). B. EMG activity from the same muscle during the movement task. The average temporal force profile for all trials is again shown for each movement direction over the muscle activity. However, the central panel displays the average movement trajectory in the horizontal plane (with standard deviations shown at 20 equidistant points).

Figure 3. Discharge pattern of a primary motor cortex cell during (A) isometric force production and (B) hand movement. The eight rasters in each panel illustrate cell activity during 5 trials for one force or movement direction, and each raster location corresponds to the direction of force or movement production away from the starting central target. Data are oriented to the onset of DFT denoted by a solid vertical line at time 0. For each trial, the taller tick mark to the left of DFT onset shows the time of target onset while the taller tick mark to the right shows the time at which the final static level of force within the peripheral force target was attained (start of THT). The eight rasters surround the mean force or movement trajectory for the five trials in each spatial direction. C. Raster displays of cell activity for two spatial directions in the isometric ('I') or movement ('M') task for the same cell, with the mean temporal force profile for those five trials overlaid.

Figure 4. Three dimensional representation of activity of the right pectoralis muscle from Monkey C in both tasks (Fig 4a,c), and of the cell shown in Figure 3 (Fig 4 c, d). Data are shown from -200 msec to 1400 msec relative to force onset, beginning at the center of the plot. Distance from the center represents time, while the height represents cell or muscle activity magnitude.

Figure 5. Comparison of preferred direction (PD) in the isometric versus movement task calculated by averaging the activity of cells during (A) MT/DFT and (B) THT. Only cells that were directionally tuned in both tasks in the corresponding trial epoch are plotted. During THT, PD's were similar between

the two tasks. In contrast, note the considerably reduced correspondence between a cells' PD in the isometric task and its PD in the movement task during MT/DFT, when there were more variations due to the complex temporal profile of activity in the movement task for that period.

Figure 6. Comparison of direction-related dynamic range in the isometric versus movement tasks during (A) RT, (B) MT/DFT, and (C) THT for all cells that were directionally tuned in both tasks. For each epoch, dynamic range is defined as the maximum cell discharge rate minus the minimum mean cell discharge rate observed for different motor output directions during that epoch in a given task. The solid line denotes the correlation between the dynamic ranges between the two tasks. Overall, there is a much weaker relationship between the dynamic range for a cell in one task versus the other during the MT/DFT epoch, than in the other two trial epochs.

Figure 7. Temporal trajectory of the preferred direction for the cell shown in Figure 3, in the isometric (A) and movement (B) tasks. The preferred direction was calculated within a 50 msec time window that was incremented in 10 msec steps. Time windows during which the cell was significantly directionally tuned (bootstrap test) are shown by an asterisk. Time windows during which the cell was not directionally tuned are shown by a circle. Thick circles denote movement/force ramp onset (inner circle) and offset (outer circle). C. Cumulative distribution of the difference in PD for the whole cell sample at three points in time.  $PD_{\text{window}}$  refers to the cells' PD at a specific time in the trial (displayed

above each panel), while  $PD_{\text{baseline}}$  refers to the PD at force onset in each task. Cumulative distributions are shown for the isometric (thin solid line) and movement (thick dashed line) tasks. A significant Mann-Whitney U-test indicates that the distribution of PD differences at a given moment in time was different between the two tasks.

Figure 8. A. Number of directionally tuned cells in the movement (thick line) and isometric (thin line) task, over time. B. Correspondence between PD in the isometric versus movement task for cells that are directionally tuned in both tasks at a given time window (thick line), cells with a significantly different PD between tasks (thin line), and muscles with a significantly different PD between tasks (dashed line), over the time of a trial. 0 represents the time of force onset. The vertical arrows denote the time at which there was a peak in the PD difference between the two tasks for cells (earlier arrow) and muscles (later arrow). C. Percent of cells (solid line) and muscles (dashed line) having significantly different PDs between tasks over time.

Figure 9. Average population histograms of the responses of cells that were significantly directionally tuned in a given epoch, at their preferred direction (left) and the opposite direction (right) of motor output, in the isometric task (thin solid line) and the movement task (thick solid line). Averaged force traces from those same data files are also shown for the isometric (thin dashed line) and movement (thick dashed line) tasks.

Figure 10. Averaged population histograms of the responses of cells that were directionally tuned during the THT epoch, as a function of motor output direction in the isometric (thin line) and movement (thick line) tasks. To generate the histograms, the data from each cell was re-aligned so that its PD during THT was oriented to the right.

Figure 11. Averaged differential population histograms, generated by subtracting the population histogram from the opposite output direction of Fig. 9 from the population histogram at the PD.

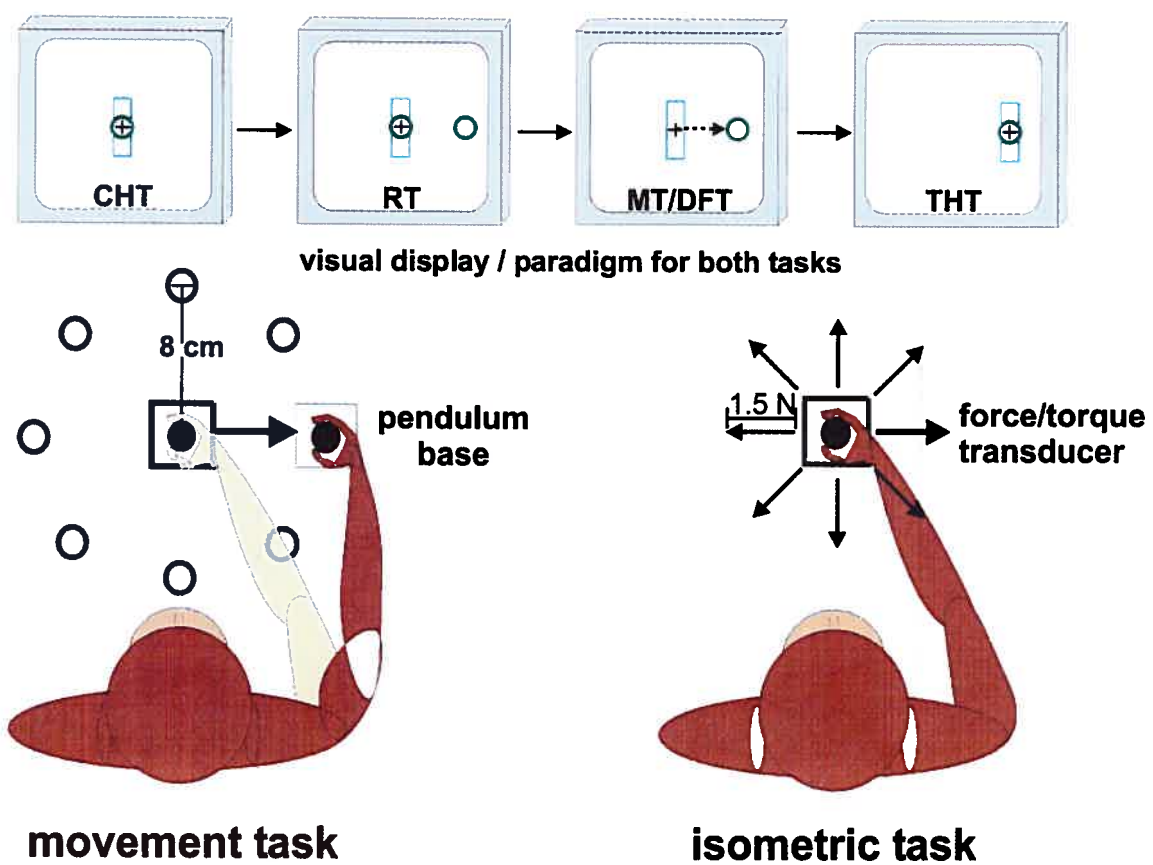
Figure 12. Population-vector representation of the moment-to-moment net directional signal generated by a population of 132 MI cells (thick lines) during the isometric force (left) and movement tasks (right). Vectors are shown for the rightward ( $0^\circ$ ) and leftward ( $180^\circ$ ) directions. Each vector represents the direction and strength of the net population signal generated by the full sample of cells during a 20 msec sliding-window that was advanced in non-overlapping 20 msec steps. The preferred direction assigned to each cell was calculated from the averaged activity during the entire THT epoch. The underlying thin lines represent the mean force vectors across all trials for that direction. The temporal evolution of cell and muscle population directionality are depicted in polar-plot format below each of the vector plots. Polar plot format is the same as that used in Figure 7. Open circles represent cell population PD, while solid dots represent mean force direction.

Figure 13. Polar-plot representations of the temporal trajectories of cell population PD and mean force directionality for the  $45^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $135^\circ$ ,  $225^\circ$ ,  $270^\circ$ , and  $315^\circ$  force directions in the isometric task. Polar plot format is the same as that used in Figure 12.

Figure 14. Polar-plot representations of the temporal trajectories of cell population PD and mean force directionality for the  $45^\circ$ ,  $90^\circ$ ,  $135^\circ$ ,  $225^\circ$ ,  $270^\circ$ , and  $315^\circ$  force directions in the movement task. Polar plot format is the same as that used in Figure 12.

Figure 15. Trajectory of the direction of cell and force population vectors for the two tasks. The trajectory is drawn by plotting all the 20-msec vectors for a given output direction with their tails at the center of the plot and then joining the tips of the vectors by a line. The vectors themselves are not shown. Trajectories begin 200 msec prior to force onset and continue 1300 msec after force onset. Black dots are drawn on the trajectories at 200 msec intervals.



**Figure 1**

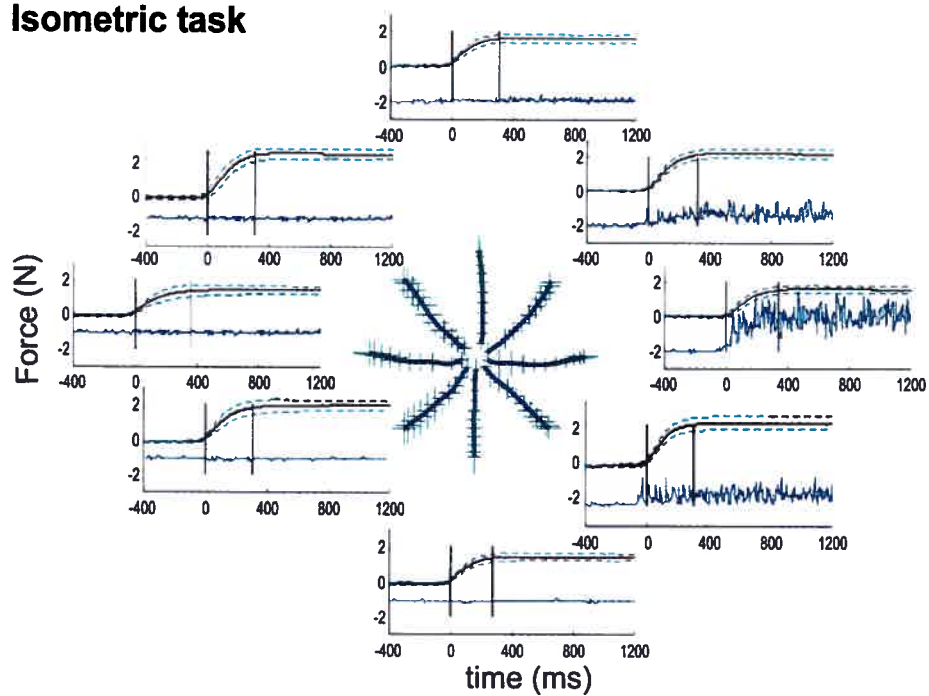
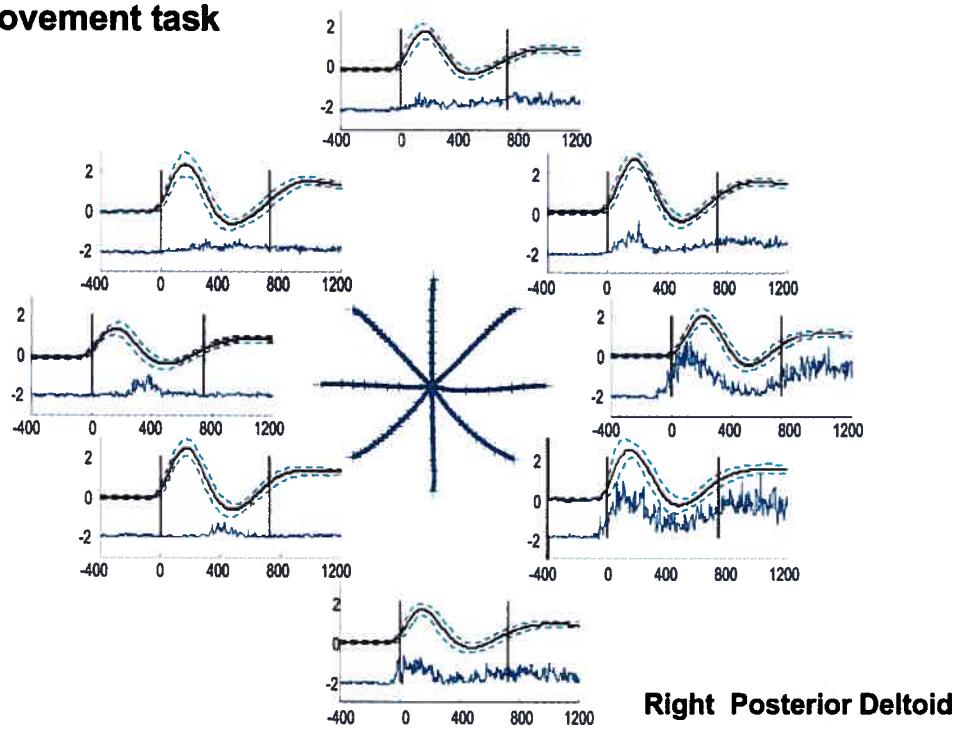
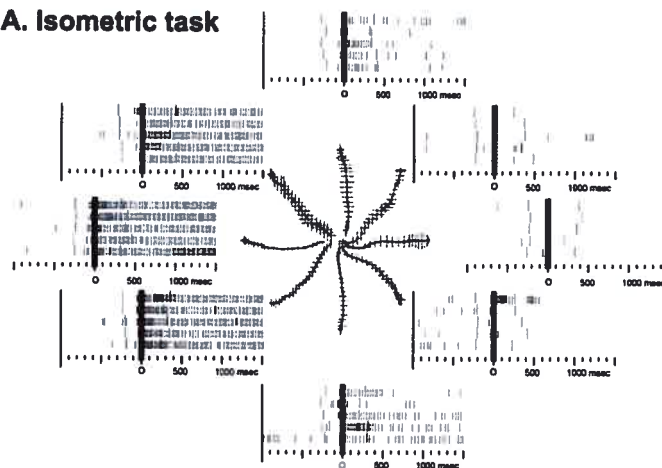
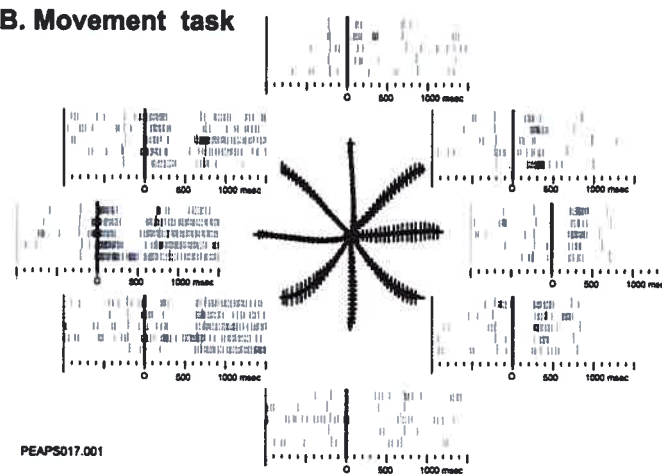
**Figure 2****A. Isometric task****B. Movement task**

Figure 3

## A. Isometric task



## B. Movement task



PEAPS017.001

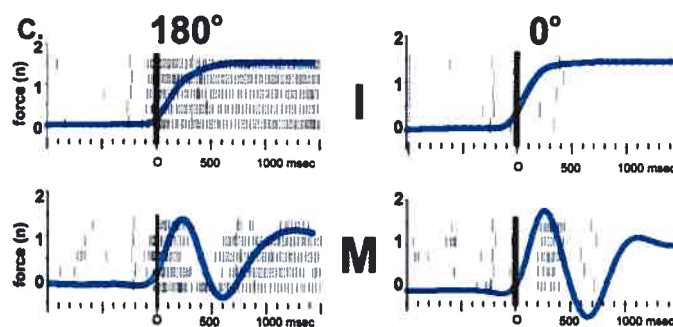


Figure 4

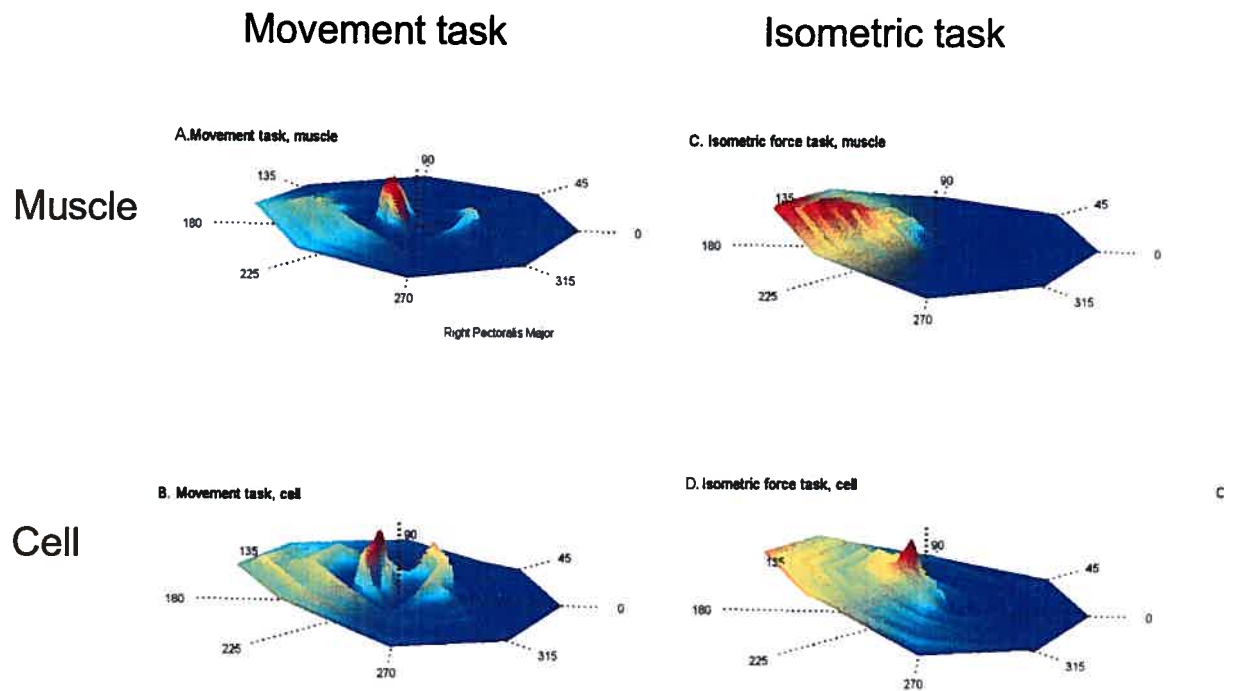


Figure 5

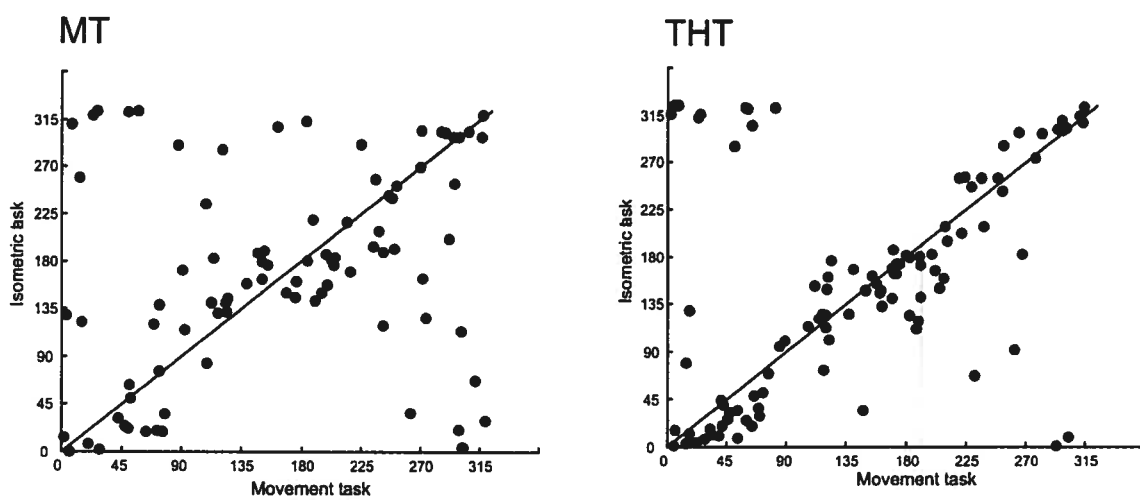


Figure 6

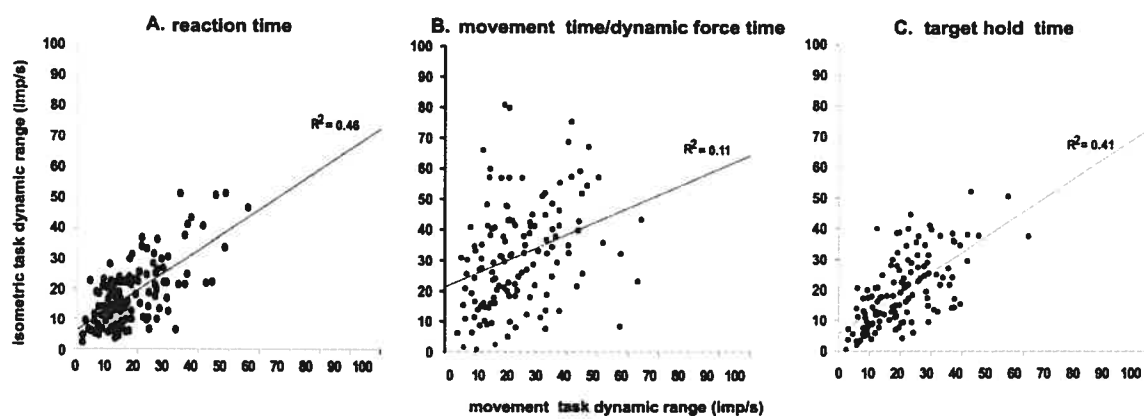
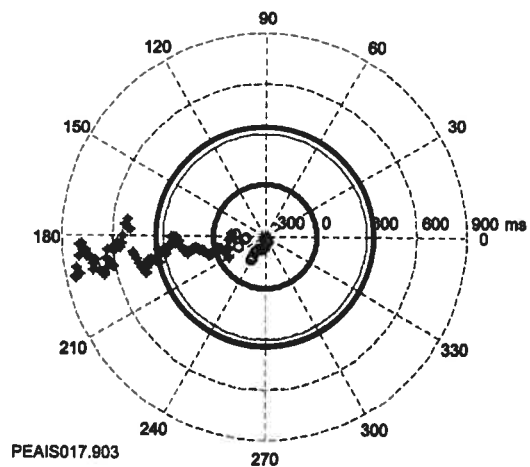
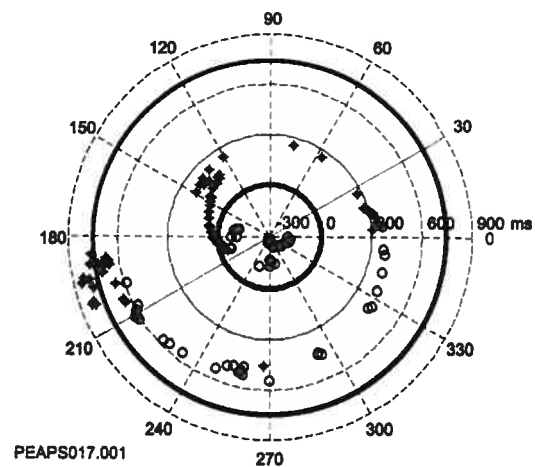
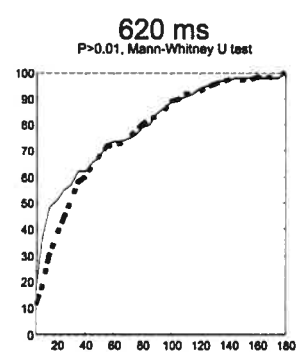
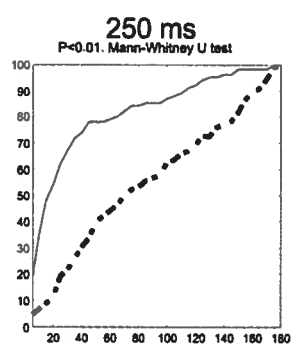
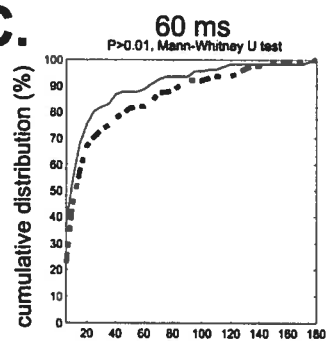


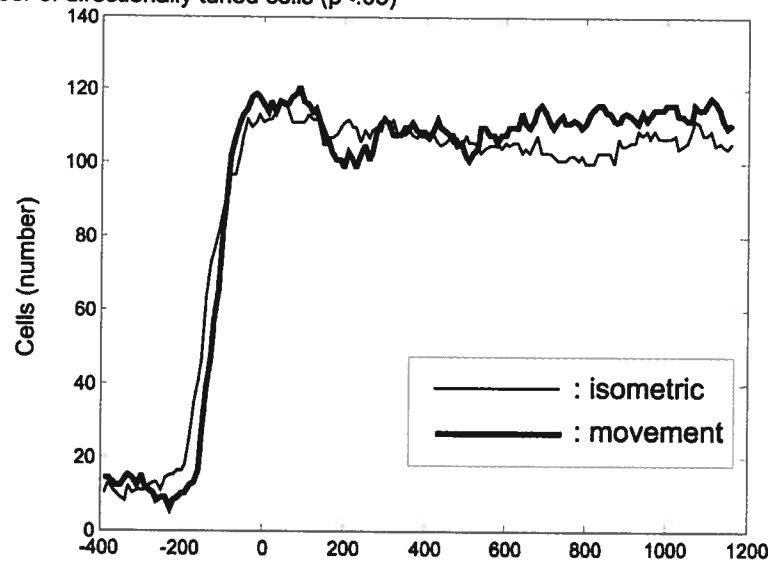
Figure 7

**A. Isometric task****B. Movement task****C.**

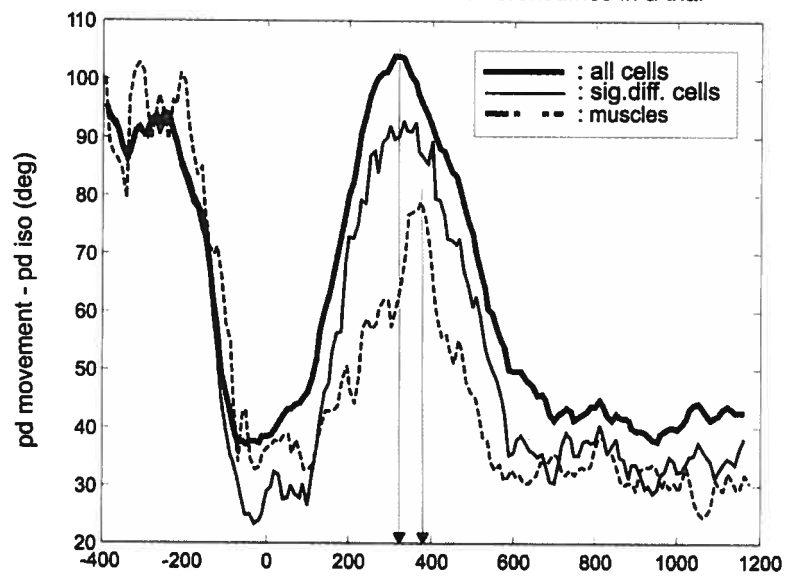
$PD_{\text{window}} - PD_{\text{baseline}}$  (deg)

**Figure 8**

A. Number of directionally tuned cells ( $p < .05$ )



B. Preferred direction differences between tasks at different times in a trial



C. Frequency of significantly different PD's between tasks at different times in a trial

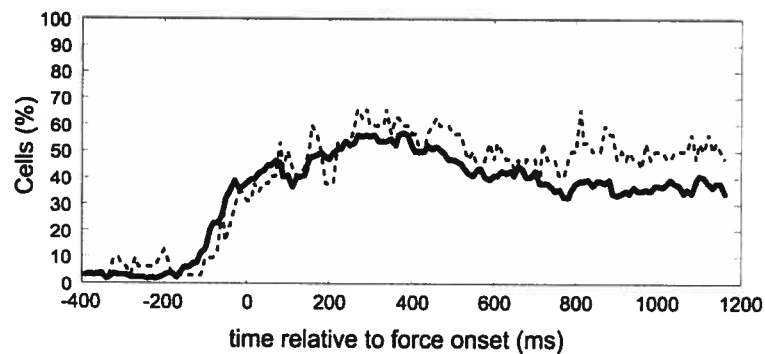




Figure 9

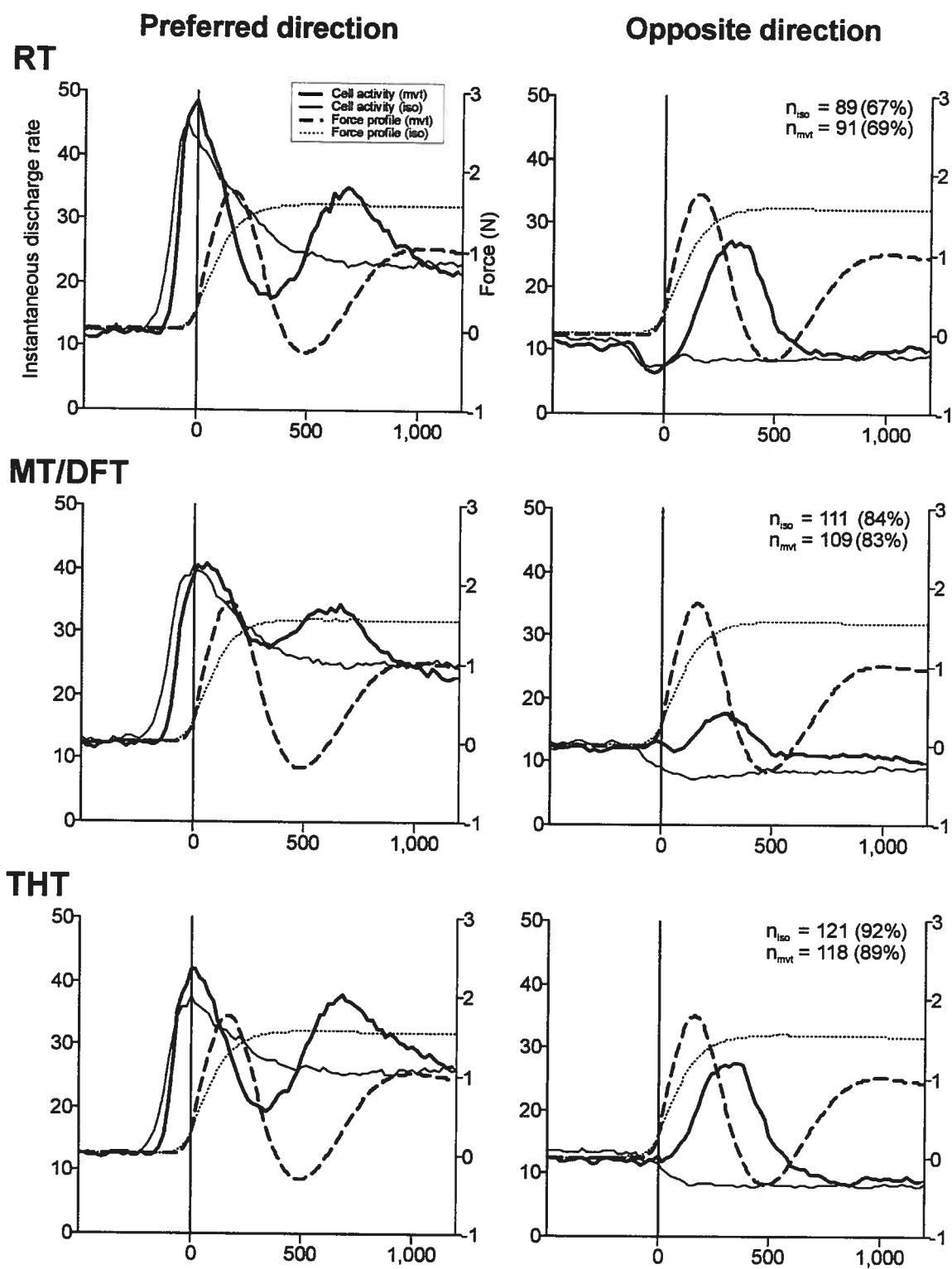


Figure 10

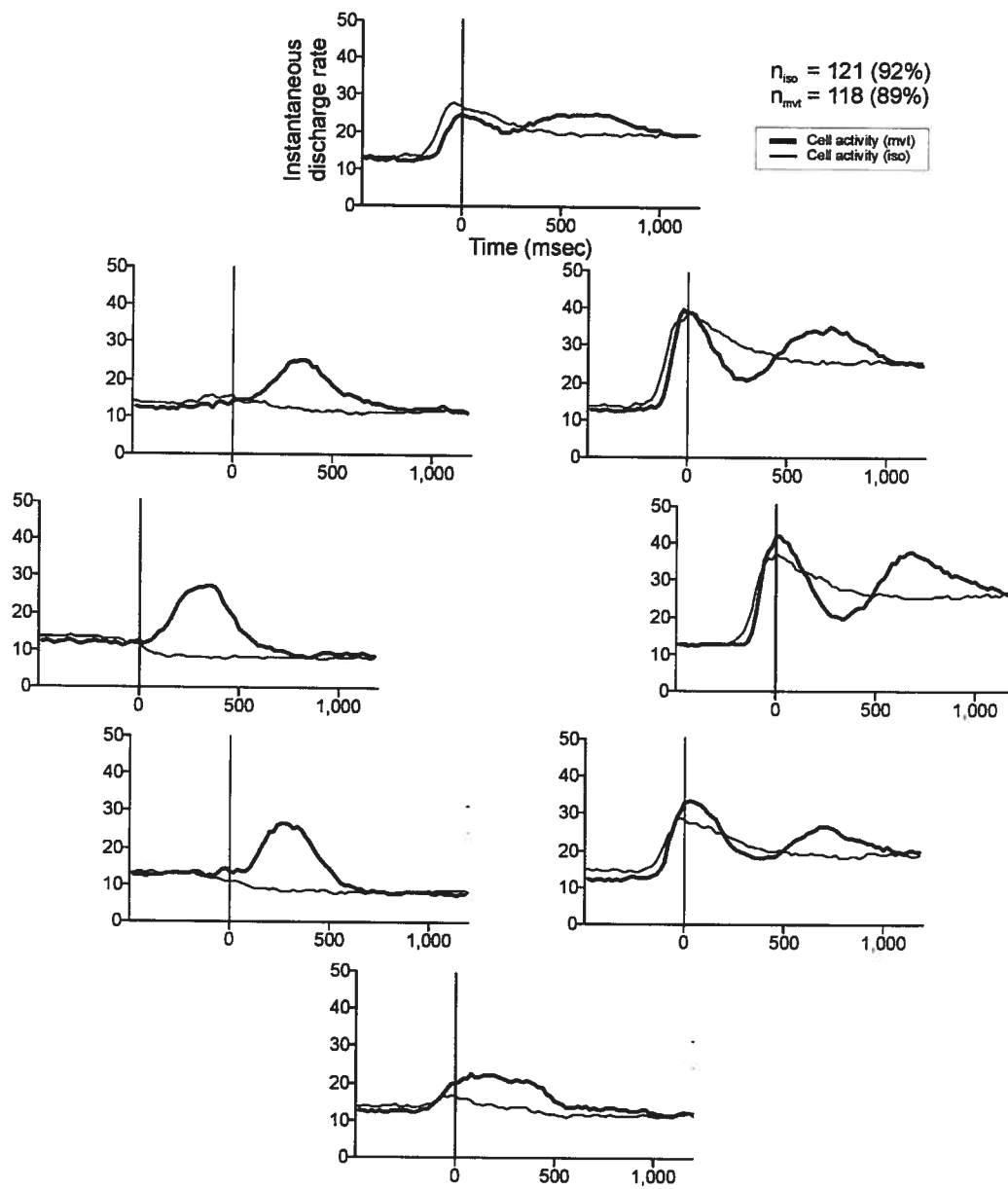


Figure 11

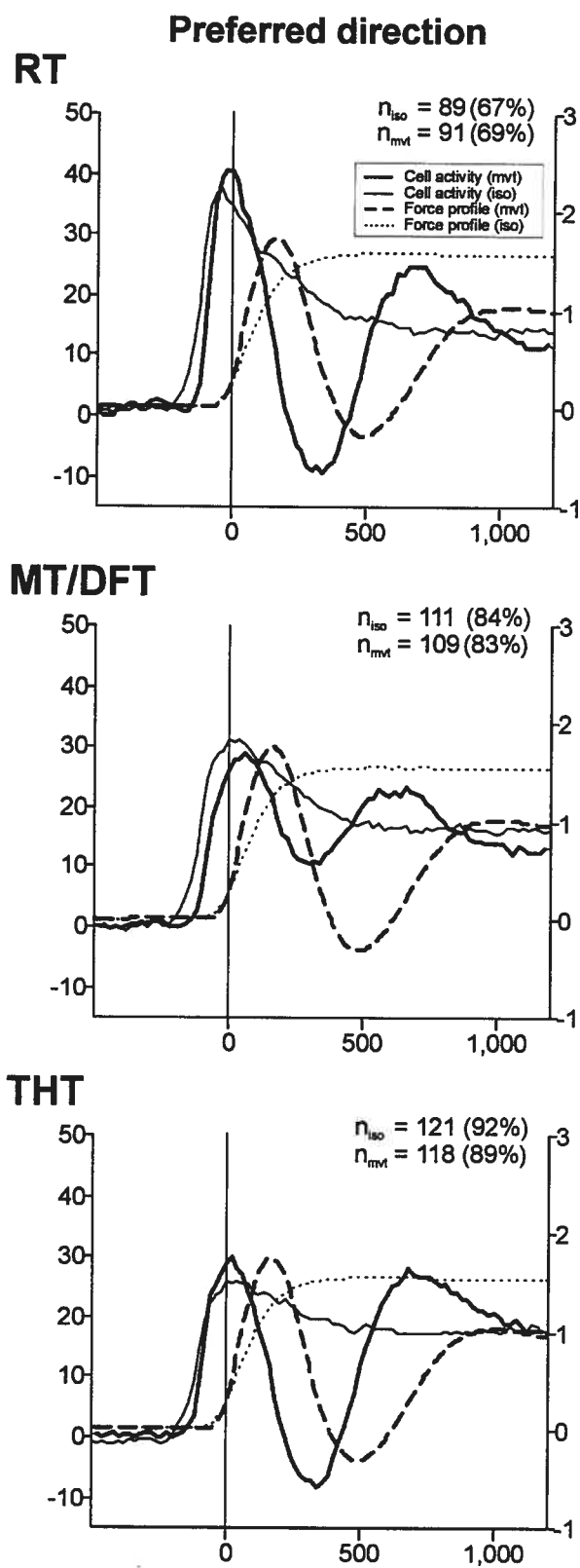


Figure 12

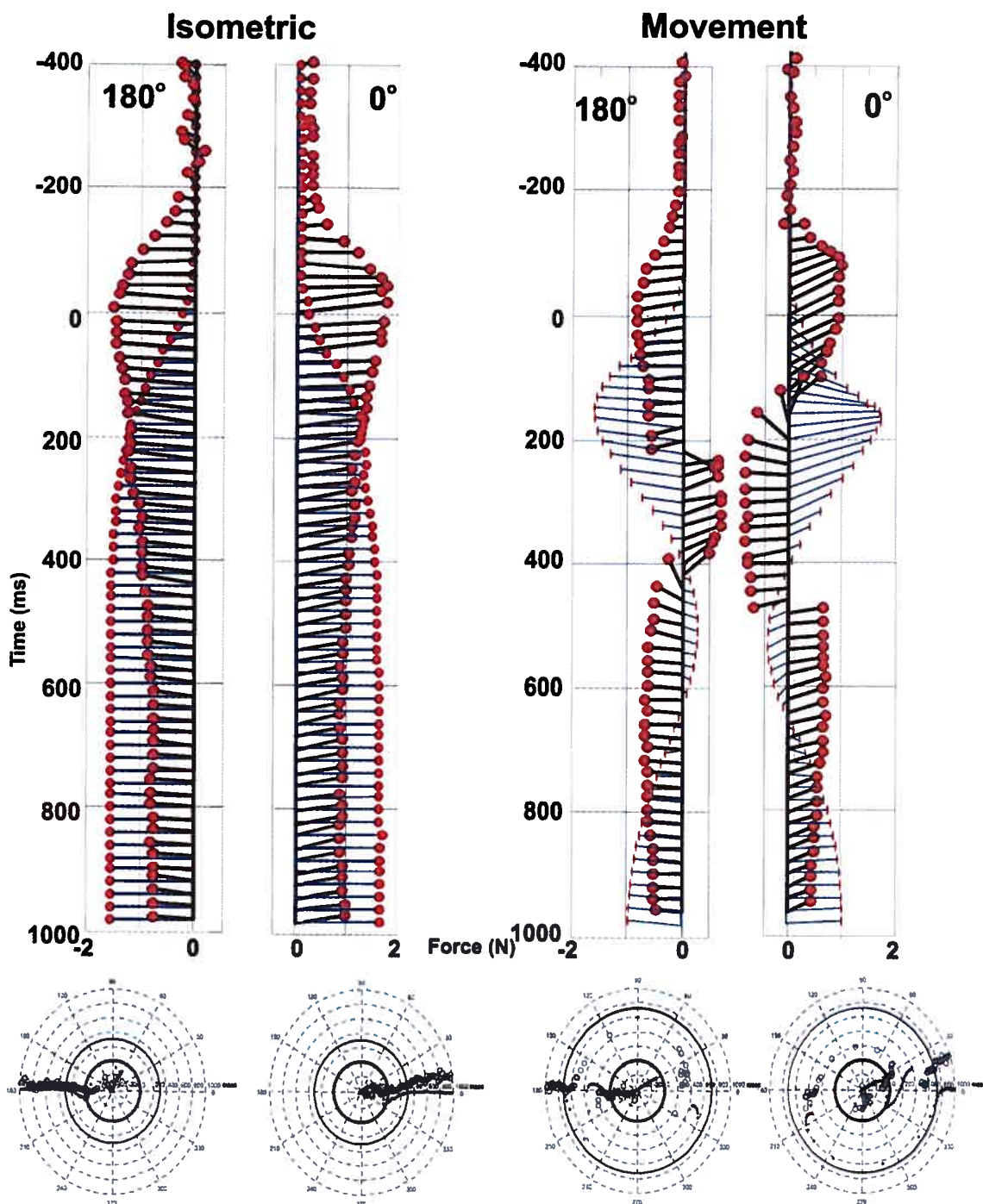


Figure 13

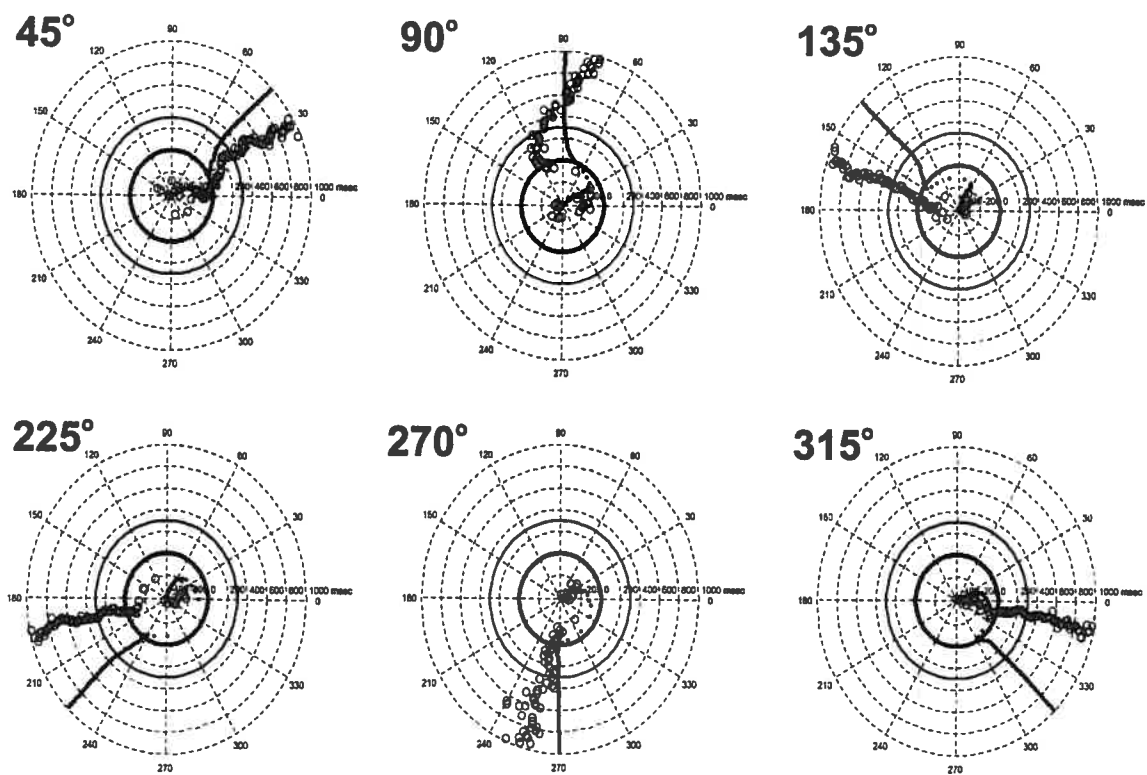


Figure 14

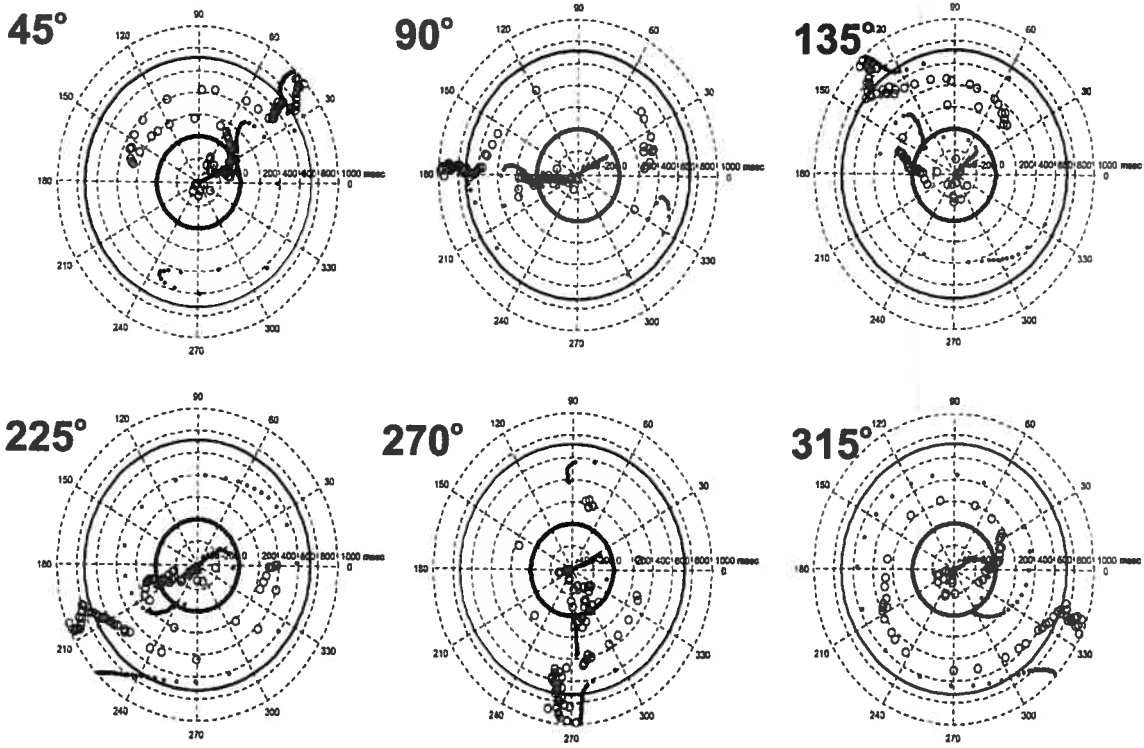
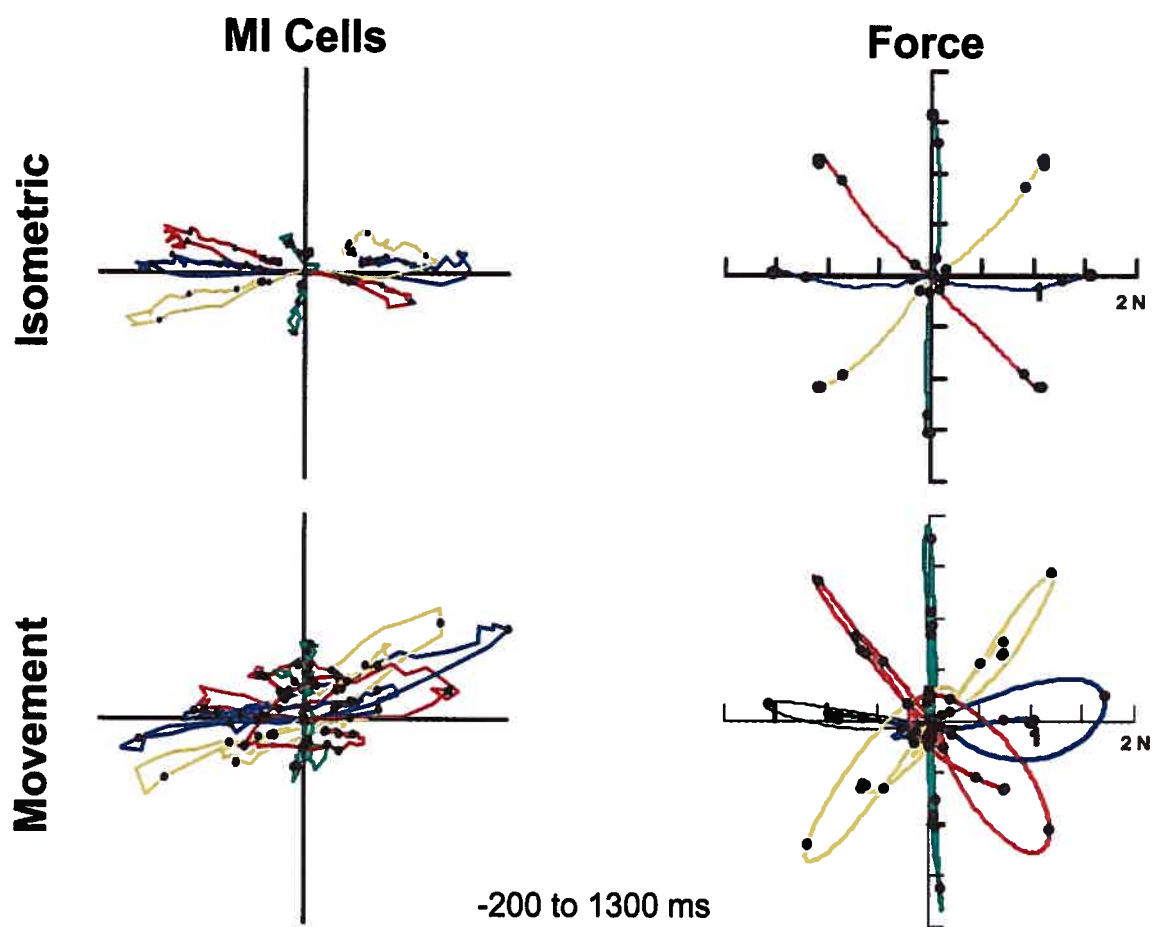


Figure 15



**Figure 16**

**À venir**